



Produção de cosméticos baseados no microbioma da pele

Ana Clara Oliveira Maia

Monografia em Engenharia Química

Orientador

Bernardo Dias Ribeiro, D.Sc.

Junho de 2021

PRODUÇÃO DE COSMÉTICOS BASEADOS NO MICROBIOMA DA PELE

Ana Clara Oliveira Maia

Monografia em Engenharia Química submetida ao Corpo Docente da Escola de Química,
como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenharia Química.

Aprovado por:

Rodrigo Pires do Nascimento, D.Sc.

Daniel Weingart Barreto, D.Sc.

Orientado por:

Bernardo Dias Ribeiro, D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Junho de 2021

Maia, Ana Clara Oliveira.

Produção de cosméticos baseados no microbioma da pele / Ana Clara Oliveira Maia. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2021.

ii, 50p.;il.

(Monografia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química – 2021.

Orientador: Bernardo Dias Ribeiro

1. Microbioma. 2. Cosméticos. 3. Probióticos. 4. Monografia. (Graduação – EQ/UFRJ).
5. Bernardo Dias Ribeiro. I. Produção de cosméticos baseados no microbioma da pele.

Dedicatória

Dedico esta monografia à minha irmã, como uma forma de incentivo à busca pelo novo, e ao seu desenvolvimento profissional.

“Em um dado dia, uma dada circunstância, você acha que tem um limite. Você então tenta ir para esse limite e você toca esse limite, e você pensa: 'Ok, este é o limite.' Logo que você toca esse limite, algo acontece e de repente você pode ir um pouco mais longe. Com o poder da sua mente, sua determinação, seu instinto, e a experiência também, você pode voar muito alto.”

Ayrton Senna

Citação

“O homem que sabe reconhecer os limites da sua própria inteligência está mais perto da perfeição.”

Johann Goethe

AGRADECIMENTOS

De todas as experiências vividas ao longo da faculdade, admito que a cooperação, o trabalho em grupo e a determinação em busca de nossos objetivos são os que mais perduram em nossos anos futuros. Desde o primeiro ano de curso, tive a chance de conhecer e estudar com pessoas que se tornaram mais do que companheiros e amigos, uma equipe. Equipe que, por mais que os anos se passem, não mede esforços para continuar trabalhando em grupo, ainda que de formas diferentes. A distância e o tempo não são nada comparado à base que formamos ao longo destes anos. Por isso, gostaria de agradecer a todos os amigos que estiveram presentes nesta caminhada, especialmente ao Eduardo Vasconcelos, Gabriel Santos, à Laís Becker, ao Roberto Abrantes, à Taís Matos e à Thays Sampaio. Cada um deles foi especial de uma forma diferente, e juntos contribuíram para minha evolução pessoal.

Ao Jorge Menezes, que me ajudou a conquistar inúmeros desafios, em especial ao longo do ano em que estudei fora do país, que me ensina até hoje que sempre podemos ser melhores em tudo o que fazemos, e com dedicação, determinação e disciplina, alcançaremos todos os nossos objetivos.

À minha irmã, que por muitas vezes foi uma filha e uma mãe, e que hoje eu tenho orgulho de que tenha escolhido percorrer os melhores caminhos na mesma universidade.

Aos meus pais, por sempre me apoiarem em minhas escolhas profissionais, e por não terem medido esforços para que eu conseguisse alcançar meus objetivos, estimulando sempre a busca pelo conhecimento.

À minha madrinha, que foi por muitas vezes uma base, me auxiliando a enfrentar dificuldades com calma e sabedoria. À Silvia, pelo suporte em todas as fases.

À memória dos meus avós Armandina e José, que foram a base do meu desenvolvimento pessoal e que serão sempre lembrados por mim com orgulho.

À minha avó Lúcia, que buscou prestar auxílio em todos os momentos, e me incentivou até mesmo a dar os passos mais difíceis.

Aos meus professores que auxiliaram na caminhada até a UFRJ. Em especial, à Olga Alves, que me estimulou a conhecer de forma profunda a Língua Portuguesa e que até hoje me motiva a buscar a mesma paixão por outros idiomas. À Madalena Lapasta, que me guiou por muitos anos, e talvez tenha sido a razão da minha escolha pelas ciências exatas. Ao

Roberto Giovanini, que foi, sem dúvidas, o estopim da minha decisão por cursar Engenharia Química (e quase pensar em ser membro da IUPAC um dia).

À Fernanda d'Andrea, que acreditou em mim antes mesmo que eu tivesse meus objetivos traçados. À Beatriz Caetano, que sonhou os primeiros sonhos de ser UFRJ junto comigo. Ao Leandro Dias e à Natalia Pinheiro, que estiveram presentes em momentos de difíceis decisões sobre a minha carreira.

À Escola de Química, pelas distintas oportunidades que obtive desde o início do curso, que induziram meu crescimento profissional e pessoal, e aos docentes que estiveram presentes em minha trajetória, tornando este caminho mais leve. Em particular, ao D.Sc Bernardo Dias Ribeiro, que mostrou que há formas diferentes de lecionar, instigando muitos alunos a procurarem se desenvolver dentro e fora da sala de aula.

Resumo da Monografia apresentada à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de engenheira química.

PRODUÇÃO DE COSMÉTICOS BASEADOS NO MICROBIOMA DA PELE

Ana Clara Oliveira Maia

Junho, 2021

Orientador: Bernardo Dias Ribeiro, D.Sc

RESUMO

A pele humana é colonizada por numerosas espécies de micro-organismos, dos quais a maioria é inofensiva à saúde humana, além de benéfica para o hospedeiro. A interação destes micro-organismos com a pele humana representa o microbioma, de modo que o seu equilíbrio é imprescindível para a preservação de uma pele saudável, o fortalecimento de sua função de barreira e o auxílio ao sistema imunológico para prevenção de distúrbios da pele. Por este motivo, é possível identificar a participação das principais empresas do setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (HPPC) em patentes que descrevem aplicações, produtos e processos introduzindo o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos em suas formulações. Este trabalho apresenta conceitos fundamentais sobre prebióticos e probióticos como alternativas biotecnológicas aos ativos dermatológicos e cosméticos tradicionais, buscando soluções menos agressivas e toleráveis por peles sensíveis através da modulação da microbiota. Ademais, um estudo de tendência de mercado indicou maior concentração a curto prazo em aplicações e a médio prazo no desenvolvimento de novos produtos.

Abstract of Monography presented to School of Chemistry as part of the requirements to obtain the degree of bachelor in Chemical Engineering.

COSMETICS PRODUCTION BASED ON THE SKIN MICROBIOME

Ana Clara Oliveira Maia

June, 2021

Advisor: Bernardo Dias Ribeiro, D.Sc

ABSTRACT

Human skin is colonized by numerous species of microorganisms in which most are harmless to human skin, besides beneficial to the host. Interaction between these microorganisms and the human skin is so called microbiome, whose equilibrium is essential to maintain a healthy skin, stimulate its barrier function and strengthen the immune system in order to prevent skin diseases. For this reason, it is possible to identify market players from personal care, perfumery and cosmetics sectors gathered in providing solutions described in patent applications among applications, products and processes, introducing the use of prebiotics, probiotics and symbiotics in their formulations. The present work exhibits fundamental concepts over prebiotics and probiotics as biotechnological alternatives to traditional dermatological and cosmetic ingredients, searching for less aggressive and more tolerable ones for sensitive skin through skin microbiota modulation. Besides, market trend indicated concentration in application for a short-term survey and in product design for a middle term survey.

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Lista de Siglas e Abreviaturas	xiii
1 Introdução	1
2 Objetivos.....	3
3 Fisiologia da pele.....	4
3.1 Descrição da pele	4
3.2 Morfologia da pele.....	4
3.3 Diferenciação dos queratinócitos.....	5
4 O Microbioma humano.....	7
4.1 Microbioma: O estudo de um ecossistema	7
4.2 Um olhar profundo sobre a microbiota da pele	8
5 Prebióticos e probióticos	11
5.1 Definições	11
5.2 Prebióticos e probióticos: o equilíbrio da microbiota da pele.....	12
5.3 Produtos comerciais do setor de cosméticos.....	18
5.3.1 Produtos para o couro cabeludo.....	18
5.3.2 Produtos para a pele.....	22
6 <i>Roadmap</i> Tecnológico: estudo de tendência de mercado.....	30
6.1 Considerações gerais sobre o mercado de cosméticos.....	30
6.2 <i>Roadmap</i> e gestão de tecnologia.....	32
6.3 Metodologia	33
6.3.1 Descrição da metodologia utilizada.....	33
6.3.2 Análises de patentes.....	34
6.4 Tendências de mercado no setor de cosméticos	43
7 Conclusão	49
8 Referências Bibliográficas.....	50

Lista de Figuras

Figura 3.1 – Estrutura e diferenciação das células epiteliais. Fontes: PILLAI et al., 2010; WALTERS et al., 2019.	5
Figura 4.1 – Micro-organismos presentes na pele humana. Fonte: GRICE et al, 2011.	8
Figura 4.2 – Distribuição topográfica de bactérias em nichos da pele. Fonte: GRICE et al., 2011. Modificado.	10
Figura 5.1 – Comparação entre os estados antes e depois do tratamento com probióticos. Fonte: LISE et al., 2018.	13
Figura 5.2 – Papel dos prebióticos e probióticos na saúde e doenças de pele. Fonte: LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019 (Modificado).	16
Figura 5.3 – Dinâmica da ação de prebióticos e probióticos para a pele, via aplicação tópica ou oral.	17
Figura 5.4 – Estudo sobre quais ingredientes incentivariam o consumidor a comprar um produto para o cabelo, com a opção de probióticos. Fonte: MINTEL, 2020.	18
Figura 5.5 – Formulações de cosméticos contendo probióticos, em especial o pó de lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> . Fonte: GUENICHE et al., 2009.	19
Figura 5.6 – Fluxograma do processo de produção de lisado. 1. Inóculo; 2. Fermentador; 3. Pasteurizador; 4. Centrífuga; 5. Tanque de mistura; 6. Centrífuga; 7. Tanque com solução fisiológica de NaCl.; 8. Tanque de descarte. Fonte: Próprio autor.	20
Figura 5.7 – Shampoo contendo prebióticos da marca Bioderma (à esquerda) e shampoo e condicionador contendo probióticos da Aveeno (à direita). Fonte: BIODERMA, AVEENO.	21
Figura 5.8 – Fotos de peles antes e depois de tratamentos antienvelhecimento. Fonte: FORGET, 2019.	23
Figura 5.9 – Produtos da linha Génifique da Lancôme. Fonte: LANCÔME.	24
Figura 5.10 – Esquerda: Slow Âge da Vichy. Fonte: VICHY Direita: Cicapro Refresh Light da Make P:rem. Fonte: MAKE P:REM.	25
Figura 5.11 - Hidratante facial Acqua Biohidratante Renovador e hidratantes corporais da linha Tododia da Natura. Fonte: NATURA.	26
Figura 5.12 - Estudo do efeito da trealose sobre a síntese de elastina para diferentes concentrações indicando um aumento do nível desta proteína estrutural. Fonte: DE MIRANDA E DOMENES, 2017.	26
Figura 5.13 – Sérum e sabonete facial Phytosolution da linha Normaderm. Fonte: VICHY.	27
Figura 5.14 – Esquerda: Desodorante da marca Brutal Truth. Fonte: BRUTAL TRUTH. Direita: Desodorante da marca Native. Fonte: NATIVE.	28
Figura 5.15 - AO+Mist Mother Dirt. Fonte: MOTHER DIRT.	28

Figura 6.1 – Dados referentes à alocação de R\$ 1 milhão no setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC) em 1 ano. Fonte: ABIHPEC.	30
Figura 6.2 – Distribuição das companhias registradas na ANVISA em 2018 por regiões. Fonte: ABIHPEC, 2019.	31
Figura 6.3 – Participação brasileira no mercado global de HPPC. Fonte: ABIHPEC, 2019.	31
Figura 6.4 – Série histórica da Balança Comercial brasileira no setor de HPPC. Fonte: ABIHPEC, 2019.	32
Figura 6.5 – Comparativo entre dados populacionais e amostrais para o horizonte considerado. Fonte: PATENT INSPIRATION.	38
Figura 6.6 – Mapa de distribuição de patentes solicitadas e concedidas. Fonte: PATENT INSPIRATION.	39
Figura 6.7 – Distribuição das patentes selecionadas entre os países e empresas depositantes. Fonte: PATENT INSPIRATION.	40
Figura 6.8 – Gráfico de distribuição das categorias definidas após a segmentação das patentes solicitadas e concedidas selecionadas.	41
Figura 6.9 – Evolução temporal das categorias definidas na análise Meso.	41
Figura 6.10 – Diagrama destacando as taxonomias definidas para análises Meso e Micro. Fonte: Próprio autor.	43
Figura 6.11 – <i>Roadmap</i> para o Horizonte atual.	46
Figura 6.12 – <i>Roadmap</i> para Curto Prazo.	47
Figura 6.13 – <i>Roadmap</i> para Médio Prazo.	48

Lista de Tabelas

Tabela 5.1 – Efeitos de prebióticos em doenças de pele. Fonte: LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019 (Modificado).....	14
Tabela 5.2 – Efeito dos probióticos em doenças de pele. Fonte: LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019 (Modificado).....	15
Tabela 6.1 – Algoritmo de busca de patentes em suas respectivas bases.....	34
Tabela 6.2 – Lista de patentes solicitadas selecionadas da base Patent Inspiration	36
Tabela 6.3 – Lista de patentes concedidas selecionadas da base Patent Inspiration	37

Lista de Siglas e Abreviaturas

ABIHPEC	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
<i>Acne Vulgaris</i>	<i>Doença inflamatória crônica comum ao folículo pilosebáceo</i>
ADIPEC	Associação dos Distribuidores e Importadores de Perfumes, Cosméticos e Similares
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOB	<i>Amonia-Oxidizing Bacteria</i>
BASF	<i>Badische Anilin & Soda Fabrik</i>
BIO	<i>Biotechnology Industrial Organization</i>
CD44	<i>Glicoproteína de antígeno</i>
DOCDB	Base de dados usada pela EPO
EPO	<i>European Patent Office</i>
ETS	Entidades tecnológicas setoriais
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPPC	Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
MPPS	<i>Matrix Metalloproteinases</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
rRNA16s	<i>Ribosomal Ribonucleic Acid 16s</i>
TIMP-1	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinases</i>
USPTO	<i>United States Patent Trademark Office</i>

1 Introdução

Segundo o FDA (*Food and Drug Administration*), a biotecnologia consiste na “aplicação de sistemas biológicos e organismos em processos técnicos e industriais”, enquanto o BIO (*Biotechnology Industrial Organization*) a define como “tecnologia que usa processos biológicos para resolver problemas ou fabricar produtos úteis” (LAD, 2006). Dessa forma, a biotecnologia é compreendida como uma rota tecnológica que faz uso de organismos como solução técnica para fabricação de produtos ou resolução de um problema, em uma perspectiva industrial.

Por sua vez, a biotecnologia apresenta elevada demanda por investimento em pesquisa e desenvolvimento - P&D. Isto representa, porém, um gargalo para a viabilidade econômica de rotas biotecnológicas, uma vez que o desenvolvimento de novos produtos exige tempo e recursos para torná-los competitivos quando comparados aos produtos obtidos via rotas tradicionais. Desta forma, uma alternativa para superar tal gargalo é a multidisciplinaridade e, portanto, a simbiose entre a indústria e a universidade, o que representaria uma forma de atenuar o volume de investimento em P&D (LAD, 2006).

Este volume de investimento se justifica visto que há uma progressiva demanda por produtos de alta performance, incentivando a competitividade entre as empresas e a introdução de inovações que incluem soluções biotecnológicas, já correntemente presente nas prateleiras. Isto pode ser observado desde produtos que suavizam sinais de envelhecimento – como a linha *Capture Totale C.E.L.L. Energy* da empresa francesa *Dior* – até produtos que modulam a microbiota da pele, como os prebióticos e probióticos (ANDRE *et al.*, 2008), os quais são o escopo deste trabalho.

Tendo em vista que produtos prebióticos e probióticos já fazem parte da rotina de muitos brasileiros (MINTEL, 2020), é essencial o conhecimento sobre as relações simbióticas que as comunidades de micro-organismos mantêm com o nosso organismo, e mais especificamente, com os tecidos em que se hospedam. É interessante saber também que, em cada parte do corpo humano, há uma colonização diferente, relacionada com as diversas condições em que estão submetidos, como pH, oleosidade, umidade entre outros (GRICE, 2011).

Alterações nestas condições podem gerar perturbações ao equilíbrio da pele. A exemplo disso, a utilização de sabonetes antimicrobianos como o Protex® podem oferecer riscos à saúde em função da modificação na composição da microbiota da pele. Originalmente criados com o objetivo de assepsia em hospitais, esses sabonetes hoje são consumidos majoritariamente por pessoas saudáveis (MARTINS *et al.*, 2014). A utilização de biocidas pode induzir alterações microbianas, a nível genético, de seu metabolismo e em seu padrão de crescimento. Tais alterações modificam a capacidade e a aptidão das células bacterianas, permitindo o aparecimento de bactérias resistentes, ou seja, que adaptaram seu desenvolvimento (MARTINS *et al.*, 2014).

Para ajudar na manutenção da microbiota benéfica ao ser humano, ou até mesmo incentivar sua proliferação, produtos prebióticos e probióticos, extensamente conhecidos por sua alta performance para a saúde intestinal (LADIZINSKI *et al.*, 2014; TKACHENKO *et al.*, 2017), têm tido destaque em pesquisas sobre o microbioma da pele e couro cabeludo, as quais foram desenvolvidas no início do século XXI. Diversos são os estudos que evidenciam os efeitos positivos da utilização de prebióticos e probióticos em cosméticos, capazes de promover um balanceamento no microbioma, prevenindo doenças e promovendo uma pele mais saudável e radiante (TKACHENKO *et al.*, 2017).

Grandes empresas internacionais investem em pesquisa neste segmento, como a Payot, que foi a primeira a lançar produtos de *skincare* para peles sensíveis com base nas bactérias lácticas presentes em iogurtes ricos em probióticos (TKACHENKO *et al.*, 2017). Além da Payot, a empresa italiana Pupa também lançou uma linha que, além de prometer hidratação, garantiu desempenho antienvelhecimento e antirrugas a partir da ação do ácido láctico presente em sua formulação (TKACHENKO *et al.*, 2017). O uso desses produtos resultou em um aumento da resistência da pele e fortaleceu a capacidade de restauração da mesma após incidência de fatores externos (TKACHENKO *et al.*, 2017). Outro apontamento é a propriedade antimicrobiana dos probióticos, visto que estes facilitam a eliminação de micro-organismos patogênicos através da produção e secreção de substâncias antimicrobianas na pele – i.e. peptídeos, com destaque para os que contêm lantionina, que por vezes são referidos como bacteriocinas (DRÉNO *et al.*, 2016; LANZALACO, 2014).

Este trabalho foi estruturado com a finalidade de fornecer uma tendência para o mercado de cosméticos a partir de uma revisão sobre produtos prebióticos e

probióticos para aplicação no couro cabeludo e na pele, discutindo conceitos referentes à fisiologia da pele e ao microbioma humano. Desta forma, o capítulo 3 introduz conceitos fundamentais sobre a fisiologia da pele, enquanto o capítulo 4 aborda o microbioma humano. O capítulo 5 reúne uma revisão sobre prebióticos e probióticos. E, por fim, o capítulo 6 é dedicado a um estudo de mercado, com o intuito de evidenciar a demanda atribuída à introdução de prebióticos e probióticos no setor de cosméticos, culminando no desenvolvimento de um *Roadmap* Tecnológico para apontar as tendências do uso destes ativos no setor.

2 Objetivos

Esta monografia tem como objetivo identificar uma tendência do mercado de cosméticos para aplicação de prebióticos ou probióticos a curto e médio prazo, desenvolvendo o método de prospecção do *Roadmap* Tecnológico, que exhibe os principais *players*, sua atuação no mercado e tendências no setor. Ademais, este trabalho deve informar o leitor sobre as aplicações de produtos que fazem uso de prebióticos ou probióticos que estão presentes na literatura, com o objetivo de reduzir sintomas de doenças ou melhorar aspectos gerais da pele, buscando um equilíbrio do microbioma da pele, por via tópica ou oral.

3 Fisiologia da pele

3.1 Descrição da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e também a interface com o meio exterior. Além de sua função de barreira de proteção, ela possui diversas outras funções que são classificadas como essenciais para a sobrevivência dos seres humanos, como o controle da temperatura corporal, absorção da radiação ultravioleta, síntese da vitamina D e eliminação de substâncias químicas (RIBEIRO *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2019).

A pele também atua como um órgão sensorial capaz de detectar mudanças de temperatura, pressão, dor e a presença de alérgenos e micro-organismos patógenos. Sua participação no peso total do corpo humano está compreendida entre a faixa de 10% a 16% (RIBEIRO *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2019). Sua espessura pode variar entre 2 mm em áreas como as palmas das mãos até 0,5 mm nas pálpebras (LAD, 2006).

3.2 Morfologia da pele

A pele pode ser descrita a partir de um modelo de camadas morfológicas que variam de acordo com a abordagem de cada autor. Em uma abordagem simplificada, ela possui duas camadas básicas, formadas pela epiderme e pela derme (RIBEIRO *et al.*, 2010), enquanto outros autores acrescentam uma outra camada constitutiva às duas anteriores, a hipoderme (PILLAI *et al.*, 2010). A maioria dos autores segmenta a epiderme em dois níveis: o estrato córneo e as camadas subjacentes da epiderme (WALTERS *et al.*, 2019).

Todavia, há consenso de que a epiderme é composta por diferentes camadas estratificadas, conforme ilustrado na Figura 3.1. Na epiderme, ocorre o processo de diferenciação dos queratinócitos, células epidérmicas formadas na camada basal. Este processo de diferenciação é iniciado no estrato espinhoso e concluído no estrato lúcido, a partir da perda do núcleo e de organelas. Estas células anucleadas, chamadas de corneócitos, compõem a camada mais externa da epiderme, o estrato córneo (RIBEIRO, 2010; PILLAI *et al.*, 2010). Este é o responsável pela função de barreira da pele, permitindo retenção de água e proteção contra micro-organismos patógenos (PILLAI *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2019).

A derme é um tecido que atribui resistência física e elasticidade à pele, sendo composta majoritariamente por fibras de colágeno e elastina. Esta camada acomoda os vasos sanguíneos e linfáticos, o que lhe permite protagonizar funções fundamentais, tais como a regulação da temperatura corporal e o suporte nutritivo e imunológico às camadas da epiderme (RIBEIRO, 2010; WALTERS *et al.*, 2019).

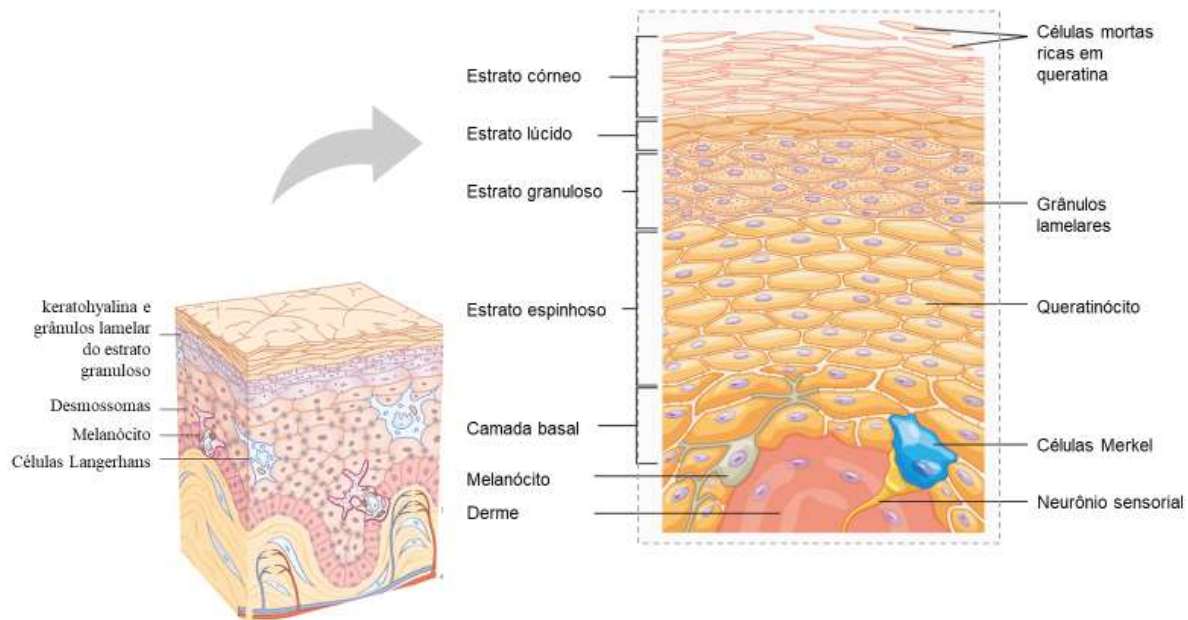


Figura 3.1 – Estrutura e diferenciação das células epiteliais. Fontes: PILLAI *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2019.

A pele abriga também outras estruturas, como as glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e os folículos pilosos. As glândulas sebáceas estão presentes principalmente no couro cabeludo, na face e no tórax, e ausente em regiões mais secas, como a palma das mãos, e são responsáveis pela secreção de triglicerídeos, esqualeno e ácidos graxos, possuindo uma função de hidratação. As glândulas sudoríparas responsáveis pela secreção de suor – i.e. água e sais – são do tipo écrinas, que estão presentes praticamente em todo o corpo, principalmente na sola dos pés e axilas (RIBEIRO, 2010). A Figura 4.2 evidencia que as áreas supracitadas representam as áreas sebáceas e úmidas do corpo humano.

3.3 Diferenciação dos queratinócitos

A camada basal, que representa o limite entre a derme e a epiderme, contém as células tronco que produzem os queratinócitos, e que posteriormente migram desta camada, formando contornos espinhosos através de pontes de proteínas. Esta nova

organização reticular dos queratinócitos é chamada de estrato espinhoso (PILLAI *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2019).

Na próxima etapa de diferenciação, os queratinócitos passam também a produzir as proteínas que estarão presentes nos envelopes proteicos dos corneócitos, bem como os pacotes de lipídios. A presença destes últimos é responsável pelo formato que nomeará esta camada, o estrato granuloso (PILLAI *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2019). Eventualmente, os grânulos lipídicos são expulsos do interior das células, gerando os domínios lipídicos intercelulares. Simultaneamente, os queratinócitos perdem também seus núcleos, dando origem aos corneócitos, que se interligam entre si, formando o estrato córneo (WALTERS *et al.*, 2019).

A contínua diferenciação dos queratinócitos ao longo da epiderme tem como resultado a descamação das camadas mais superiores do estrato córneo, conhecidas também como *stratum disjunction*, e são substituídas por células das camadas mais profundas, *stratum compactum* (LADIZINSKI *et al.*, 2014). Essa diferenciação está ilustrada na Figura 3.1.

4 O Microbioma humano

4.1 Microbioma: O estudo de um ecossistema

Desde que foi realizada a primeira observação em um microscópio por Anton van Leeuwenhoek em 1683, os cientistas desenvolveram interesse em estudar os micro-organismos que estão presentes na pele humana. No entanto, foi a partir da década de 1950 que o estudo da microbiota para fins dermatológicos se tornou possível através do método de cultura de células proposto por Kligman (TKACHENKO *et al.*, 2017; DRÉNO *et al.*, 2016). Nos anos 2000, Joshua Lederberg sugeriu pela primeira vez o termo microbioma humano como “uma coleção do genoma nativo que coloniza todo o corpo humano” (TKACHENKO *et al.*, 2017; DRÉNO *et al.*, 2016).

É comum pensarmos em vírus, bactérias e fungos como organismos patogênicos ao ser humano. Contudo, os patógenos representam apenas uma minoria se comparados a todos os micro-organismos que compõem o microbioma humano, conhecido também como microbiota (LADIZINSKI *et al.*, 2014). Muitos dos micro-organismos que o compõem, além de não serem prejudiciais ao homem, contribuem com funções vitais, como por exemplo a manutenção da barreira de proteção da pele contra a invasão por organismos que oferecem perigo à saúde humana (DRÉNO *et al.*, 2016; GRICE e SEGRE, 2011).

Sabendo disso, alguns autores classificam a pele como uma barreira complexa formada pela relação simbiótica entre as comunidades de micro-organismos e o hospedeiro que se comunicam através de sinais fornecidos pelo sistema imunológico (WALTERS *et al.*, 2019). Outros preferem interpretar o microbioma humano como um ecossistema, identificando o delicado equilíbrio entre os seres vivos e os componentes físicos que compartilham os diversos *habitats* (GRICE e SEGRE, 2011; DE MIRANDA e DOMENES, 2017). Ainda há quem faça uma analogia entre o microbioma humano e um coral, descrito como um conjunto de formas diversas de vida que convivem ecologicamente (LADIZINSKI *et al.*, 2014).

O equilíbrio entre os micro-organismos e a pele é fundamental para a manutenção de um ambiente saudável para ambos (WALTERS *et al.*, 2019). Distúrbios neste equilíbrio podem contribuir com doenças de pele como infecções, alergias e doenças autoimunes. A perturbação deste equilíbrio tem como origem fatores endógenos, como o excesso da produção de sebo durante a puberdade, e fatores

exógenos, como a lavagem das mãos e uso de cosméticos e antibióticos (DRÉNO *et al.*, 2016; GRICE e SEGRE, 2011).

4.2 Um olhar profundo sobre a microbiota da pele

O estudo da genômica ocupou o espaço das pesquisas que utilizavam métodos de cultura para o mapeamento dos micro-organismos residentes na pele humana. Através do uso de técnicas de PCR e sequenciamento do rRNA 16S para identificação das bactérias, foi possível determinar que a maior parte destes seres presentes na pele pertencem a quatro filos: Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria. Contudo, as informações quantitativas variam de acordo o indivíduo e com a localização na pele (GRICE e SEGRE, 2011; DE MIRANDA e DOMENES, 2017). As principais variações locais e interpessoais estudadas nos últimos anos serão discutidas a seguir.

Até o momento, os estudos sobre a microbiota estão focados na identificação das bactérias, contudo, vale ressaltar que a pele também acomoda diversas outras formas de vida, como ilustrado na Figura 4.1. O fungo *Malassezia*, por exemplo, está presente em diversas partes do corpo e possui uma representatividade de 80% em relação aos demais fungos. Além deste fungo, há também a presença de ácaros, como o *Demodex*, e de vírus, que são os menos estudados até então (WALTERS *et al.*, 2019).

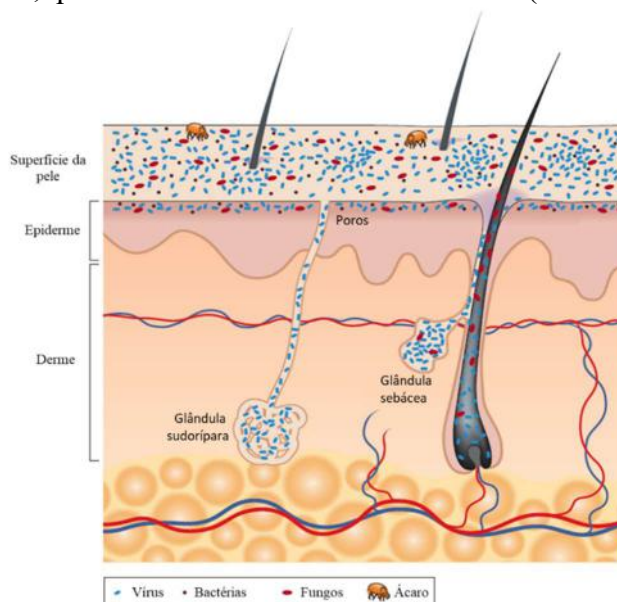


Figura 4.1 – Micro-organismos presentes na pele humana. Fonte: GRICE *et al.*, 2011.

A microbiota da pele é formada por dois grupos: o grupo de micro-organismos residentes, que são frequentemente encontrados na pele, e que se reestabelecem com facilidade após perturbações e raramente oferecem perigos à saúde, e os micro-organismos transientes, que regularmente se instalam e podem permanecer na pele por horas ou até mesmo dias. Geralmente, em condições normais, nenhum destes grupos são prejudiciais à saúde (WALTERS *et al.*, 2019). Visto que o estudo do microbioma da pele é recente, há na literatura outras formas de classificação, como por exemplo a categorização destes micro-organismos em três grupos: os residentes, os de transição que reaparecem regularmente e os que aparecem apenas temporariamente por um curto período (LADIZINSKI *et al.*, 2014).

A fisiologia de cada nicho anatômico da pele é fator determinante para a colonização por um grupo de bactérias, em detrimento de outros. Estudos classificam a pele em quatro tipos de ambientes: sebáceos, úmidos, secos e outros. Exemplos de áreas úmidas incluem a axila e a parte interna do cotovelo, enquanto áreas secas incluem o antebraço e áreas sebáceas incluem a testa, os vincos retro auriculares (parte posterior da orelha) e costas. Outros micro ambientes são as glândulas sudoríparas e os folículos capilares (DRÉNO *et al.*, 2016; GRICE e SEGRE, 2011).

A classificação fisiológica é essencial para o estudo do microbioma da pele visto que cada micro ambiente apresenta semelhanças qualitativas entre si, como por exemplo, a verificação de que a diversidade das bactérias presentes em locais sebáceos é menor, o que indica que os organismos que residem neste local são os que se adaptam a essas condições e que as áreas secas são as que apresentam uma maior diversidade de bactérias (DRÉNO *et al.*, 2016; GRICE e SEGRE, 2011).

As diferentes condições da pele, portanto, permitem o desenvolvimento de comunidades com características particulares, e, por isso, cada uma tem seu habitat preferido dentre os diversos micro ambientes da pele. Como exemplo, áreas úmidas acolhem preferencialmente as espécies dos gêneros *Staphylococcus* e *Corynebacteria*, enquanto as áreas sebáceas possuem espécies de bactérias lipofílicas, como as *Propionibacteria*. Já os locais mais secos acolhem predominantemente as espécies dos gêneros *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* (DE MIRANDA e DOMENES, 2017; WALTERS *et al.*, 2019). Na Figura 4.2 estão evidenciadas as informações topográficas que foram

mapeadas sobre o filo e gênero das bactérias que residem na pele dos voluntários saudáveis (GRICE e SEGRE, 2011).

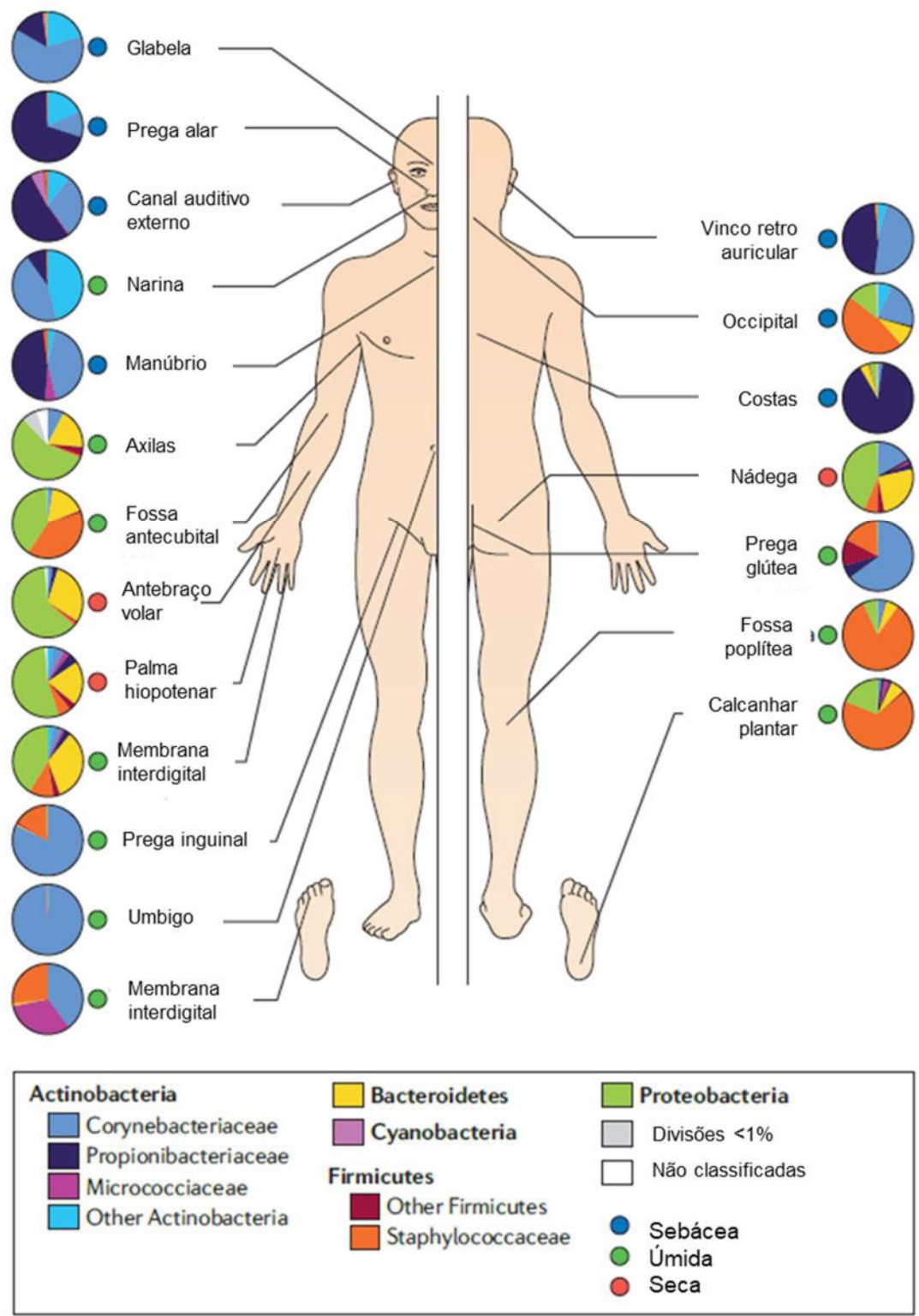


Figura 4.2 – Distribuição topográfica de bactérias em nichos da pele. Fonte: GRICE et al., 2011. Modificado.

5 Prebióticos e probióticos

5.1 Definições

Ainda que, desde a antiguidade, alimentos fermentados como o vinho, pão e produtos derivados do leite já estivessem presentes na dieta humana, a relação entre a microbiota e a saúde humana só foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo imunologista Elie Metchnikoff. Ademais, os alimentos fermentados se tornaram famosos apenas a partir de 1989 após a introdução do termo probióticos por Werner Kollath, e a partir de então, passaram a refletir em um marketing positivo para quem buscasse manter uma dieta mais saudável e equilibrada (LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019).

A primeira definição conceitual foi realizada por Metchnikoff, o qual citou que “a dependência dos micróbios do intestino por alimentos torna possível a adoção de medidas capazes de modificar a flora do corpo humano e de modificar os micróbios prejudiciais por micróbios benéficos”. Ao passar dos anos, outras definições para o termo foram surgindo na literatura. Fuller descreveu o termo em 1989 como “um suplemento de alimentação microbiano vivo que afeta benéficamente o animal hospedeiro, melhorando seu equilíbrio intestinal” (LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019; AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). Segundo a *World Health Organization* (WHO), probióticos são descritos como micro-organismos vivos, que “quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para o hospedeiro” (HILL *et al.*, 2014).

Por outro lado, os prebióticos se referem a componentes fermentescíveis específicos capazes de aprimorar modificações na composição e atividade na flora do intestino favorecendo o hospedeiro (LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019). Eles são descritos por Roberfroid como “um ingrediente seletivamente fermentescível que permite mudanças específicas, tanto na composição e/ou atividade na microbiota gastrointestinal que confere benefícios ao bem-estar e à saúde do hospedeiro” (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). O termo prebiótico foi inicialmente usado para descrever os carboidratos como frutooligossacarídeos e galactooligossacarídeos que, após ingeridos, promoviam o crescimento dos probióticos no intestino (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014).

Além dos probióticos e prebióticos, encontra-se também na literatura o termo simbiótico, que consiste em uma combinação dos termos acima definidos. Neste caso, os substratos específicos (prebióticos) e os probióticos são administrados em conjunto, de forma a aumentar a sobrevivência e a prolongar o período de retenção dos probióticos no organismo (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). Portanto, estas definições diferenciam-se daquelas usuais em rotas biotecnológicas convencionais, para as quais os micro-organismos consistiam em agentes inoculados na fase de fermentação do substrato a fim de obter o ativo desejado (MOUSSOU *et al.*, 2005) uma vez que são utilizados diretamente na formulação do produto.

5.2 Prebióticos e probióticos: o equilíbrio da microbiota da pele

Há na literatura estudos relacionados à cura e prevenção de doenças que têm como foco os efeitos de probióticos presentes no intestino humano (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014; LISE *et al.*, 2018), e os mais comuns são as bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). Com base nestes estudos, os probióticos são indicados para tratamento de doenças como gastroenterite, hiperpermeabilidade intestinal, doença de Crohn, úlcera péptica, síndrome do intestino irritado entre outros. Além destas, o tratamento de doenças como dermatite atópica e cura de feridas com prebióticos e probióticos se mostrou muito eficaz (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014; LISE *et al.*, 2018).

Afirmando que os probióticos aceleram o processo de recuperação da barreira da pele, Michele Lise e colaboradores descreveram o tratamento eficaz de um bebê de 18 meses com dermatite atópica severa através do uso dos probióticos *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 e *Lactobacillus paracasei* LPC-37 (LISE *et al.*, 2018). A Figura 5.1 ilustra a eficácia do tratamento, através da comparação do estado da dermatite atópica antes e após o tratamento.

Os probióticos são capazes de otimizar e restaurar a microbiota da pele de diversas formas, enquanto os prebióticos podem ser aplicados de forma a estimular seletivamente a atividade e o desenvolvimento de bactérias benéficas para a normalização do microbioma da pele, visando não apenas tratar, mas também prevenir doenças (LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019; AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). O

uso de probióticos para tratamento da pele pode ser realizado de forma oral ou tópica, dependendo do tratamento indicado (LISE *et al.*, 2018).



Figura 5.1 – Comparação entre os estados antes e depois do tratamento com probióticos. Fonte: LISE *et al.*, 2018.

As aplicações tópicas mostraram efeitos diretos no local de aplicação do medicamento, induzindo mecanismos de defesa da microbiota da pele (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). Estudos sobre aplicação tópica de probióticos mostraram resultados positivos no tratamento de dermatite seborreica e eczema atópico com *Vitreoscilla filiformis* (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014). Estudos sobre a aplicação tópica de *Bifidobacterium longum* também mostraram uma redução na sensibilidade da pele e aumento da sua resistência contra agressões físicas e químicas (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014).

Conforme descrito acima, são diversos os estudos sobre os tratamentos de doenças de pele. A Tabela 5.1 e Tabela 5.2 ilustram respectivamente aplicações de prebióticos e probióticos relacionados ao tratamento de doenças de pele específicas, enquanto a Figura 5.2 indica recomendações encontradas na literatura sobre a aplicação direcionada de probióticos e prebióticos a determinados casos de doenças de pele (LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019).

Como ilustrado na Tabela 5.2 e na Figura 5.2, a Acne é uma das doenças que podem ser tratadas através do uso tópico de probióticos. As bactérias majoritariamente presentes nas lesões causadas pela Acne são *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (MAGUIRE e MAGUIRE, 2017). A bactéria *P. acnes* é o patógeno e coloniza os folículos sebosos que contém micro

comedões, facilitando o seu desenvolvimento em um ambiente anaeróbico e rico em lipídeos. Combinado a isto, a secreção de lipases promove a degradação de lipídios em glicerol e ácidos graxos, responsáveis por uma resposta inflamatória e a ocorrência de lesões na pele (MAGUIRE e MAGUIRE, 2017).

Como também podemos identificar na Tabela 5.2, a *S. epidermidis* pode ser utilizada no tratamento da Acne, uma vez que ela fermenta o glicerol presente na pele, inibindo o desenvolvimento da *P. acnes* através da exclusão competitiva entre as duas (MAGUIRE e MAGUIRE, 2017; LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019).

Desta forma, além da aplicação da *S. epidermidis* como probiótico, a introdução de um prebiótico que favoreça o crescimento desta em detrimento da *P. acnes* também induziria a uma melhora nas lesões. A sacarose, por exemplo, é um prebiótico que apresenta um desempenho favorável em função de sua exclusividade no consumo pela *S. epidermidis*, e não pela *P. acnes*, apresentando-se como uma alternativa (MAGUIRE e MAGUIRE, 2017).

Prebióticos	Doença	Função
Fructo-oligossacarídeos	Dermatite Alérgica de Contato	Redução de reações alérgicas
Hidrolisados de Glucomannan-Konj	Acne	Inibição de Acne Vulgaris e <i>P. acnes</i> , aumento do crescimento de bactérias lácticas
Galacto-oligossacarídeos	Fotoenvelhecimento	Prevenção de perda de água transepidérmica, redução de eritema, aumento da expressão do mRNA de CD44, TIMP-1 e colágeno
Oligossacarídeos	Fotoenvelhecimento	Modulação da expressão de proteases do tipo elastase através de receptores de elastina

Tabela 5.1 – Efeitos de prebióticos em doenças de pele. Fonte: LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019 (Modificado).

Probióticos	Doença	Função
<i>L. rhamnosus</i>	Dermatite atópica	Melhora da severidade do eczema, redução do risco de dermatite atópica em crianças
<i>L. reuteri</i>	Dermatite atópica, Infecções	Melhora do eczema. Bloqueio da integrina, reduz a morte de células pela infecção de <i>S. aureus</i>
<i>L. delbrueckii</i> subspécie <i>bulgaricus</i>	Acne	Melhora dos sintomas da acne (Acne Vulgaris)
<i>L. sporogenes</i>	Psoríase	Melhora dos sintomas, redução dos níveis de açúcar no sangue e febre
<i>L. plantarum</i>	Fotoenvelhecimento	Inibição de MMP-1, MMP-2, MMP-9 e MMP-13, melhora da expressão de procólágeno, aumento nos níveis de mRNA da palmitoiltransferase, redução dos níveis de ceramidas mRNA, redução de rugas e espessura da epiderme
<i>B. bifidum</i>	Dermatite atópica, Acne	Redução de Ig-E, redução do desenvolvimento de dermatite atópica em crianças, redução dos sintomas da Acne Vulgaris
<i>B. lactis</i>	Dermatite atópica	Redução do desenvolvimento de dermatite atópica em crianças, redução de Ig-E
<i>B. pseudolongum</i>	Dermatite alérgica de contato	Redução de reações alérgicas em ratos
<i>B. longum</i>	Fotoenvelhecimento	Prevenção de perda de água transepidermica, redução de eritema, aumento da expressão do mRNA de CD44, TIMP-1 e colágeno
<i>S. epidermis</i>	Acne	Crescimento de inibição de <i>Propionibacterium acnes</i> e Acne Vulgaris por exclusão competitiva
<i>Kefir grains</i>	Infecções	Produção de substâncias antibióticas (ácido láctico, ácido acético, peróxido de hidrogênio, bacteriocinas), cura de feridas infecciosas por <i>P. aeruginosa</i> , inibição do crescimento de <i>S. aureus</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. albicans</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>L. monocytogenes</i> e <i>E. coli</i>

Tabela 5.2 – Efeito dos probióticos em doenças de pele. MMPs: Metaloproteinases de matriz (*Matrix Metalloproteinases*) CD44: Glicoproteína de antígeno; TIMP-1: Inibidor de tecido de metaloproteinases (*Tissue inhibitor of metalloproteinases*); Acne Vulgaris: Doença inflamatória crônica comum ao folículo pilosebáceo. Fonte: LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019 (Modificado).

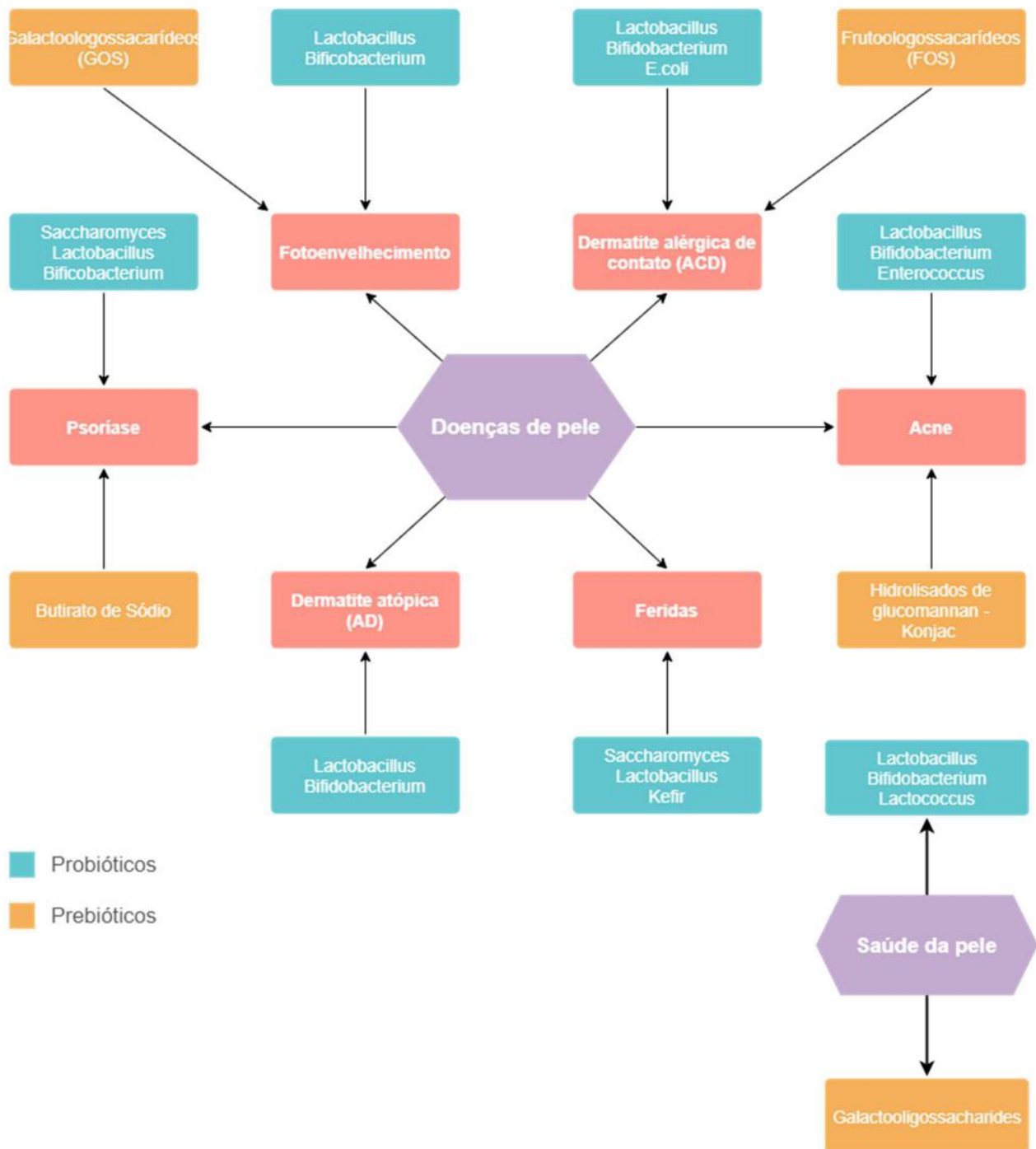


Figura 5.2 – Papel dos prebióticos e probióticos na saúde e doenças de pele. Fonte: LOULOU e PANAYIOTIDIS, 2019 (Modificado).

A Figura 5.3 ilustra a dinâmica discutida anteriormente, de modo que apresenta os prebióticos como fontes de nutrientes para o consumo por probióticos, indicando duas rotas de aplicação possíveis, via ingestão ou aplicação tópica. Para a primeira rota, observam-se efeitos sistêmicos a partir da introdução de prebióticos e/ou probióticos no trato gastrointestinal para condições balanceadas da microbiota da pele, prevenindo doenças dermatológicas.



Figura 5.3 – Dinâmica da ação de prebióticos e probióticos para a pele, via aplicação tópica ou oral.

Por sua vez, a segunda rota é sugerida para cenários de desbalanceamento das espécies probióticas na microbiota da pele, buscando o favorecimento de uma espécie de probiótico em detrimento da outra, em função da estratégia de introduzir o próprio probiótico desejável ou prebióticos que resultem em seu crescimento populacional (AL-GHAZZEWI e TESTER, 2014).

5.3 Produtos comerciais do setor de cosméticos

5.3.1 Produtos para o couro cabeludo

Segundo Mintel, 2020, 24% dos brasileiros com cabelos cacheados e 21% dos brasileiros com cabelos lisos demonstraram interesse por produtos capilares contendo probióticos em sua composição, com base em um estudo que reúne 1.363 usuários de internet com idade superior a 16 anos e que utilizam produtos capilares (Figura 5.4) (MINTEL, 2020). Este mesmo estudo afirma que os probióticos são ingredientes que estão em destaque no segmento cosmético, e que hoje existe um foco maior para a categoria de cuidados com a pele, uma vez que são ingredientes eficazes para o equilíbrio do seu microbioma.

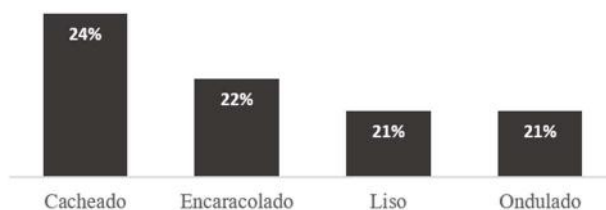


Figura 5.4 – Perfil dos brasileiros que se demonstraram favoráveis à introdução de probióticos em formulações de produtos capilares. Fonte: MINTEL, 2020.

Dentre as formulações de probióticos voltadas à prevenção e ao tratamento de distúrbios do couro cabeludo e da pele, observam-se duas formas possíveis de sua aplicação: o micro-organismo vivo e o seu lisado, ou seja, o material obtido da ruptura dos envoltórios celulares, em sua forma integral ou fracionada – e.g. frações da parede celular e componentes intracelulares (GUENICHE *et al.*, 2010; FORGET, N., 2019; PUTAALA, H. *et al.*, 2019). Para ambas as formas, destacam-se duas vias para administração: oral ou tópica.

Por exemplo, na aplicação dos micro-organismos vivos, destacam-se as bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e os fungos *Kluyveromyces* e *Saccharomyces* (GUENICHE *et al.*, 2010; FORGET, N., 2019; PUTAALA, H. *et al.*, 2019). Por sua vez, o lisado é reportado com frequência na literatura, com destaque para a empresa L'Oréal, a qual depositou uma patente sobre a utilização de um cosmético a partir de um lisado de *Bifidobacterium species* para o tratamento de oleosidade do couro cabeludo no Escritório Europeu de Patentes (EPO) em 2009, onde exemplifica formulações contendo o lisado de *Bifidobacterium longum* em pó. As

formulações incluem loções, leites, géis e cremes, conforme ilustrado na Figura 5.5 (GUENICHE *et al.*, 2010).

A rota tecnológica para a produção do lisado de *Bifidobacterium* descrita na patente previamente citada corresponde ao cultivo do micro-organismo em condições anaeróbicas, promovendo a sua inativação por pasteurização sob uma faixa de temperatura entre 60°C a 65°C por cerca de 30 minutos, uma vez alcançada a fase estacionária. Em seguida, separam-se os micro-organismos do meio de cultura através de técnicas convencionais, tais quais filtração por membranas e centrifugação, conduzindo-os a uma solução fisiológica de NaCl. A ruptura dos envoltórios celulares pode ser realizada por choque osmótico, choque térmico, centrifugação ou, preferencialmente, por ultrassom. O lisado poderá ser obtido em sua forma integral ou fracionada, estabilizando-se em solução levemente ácida (GUENICHE *et al.*, 2010). O diagrama do processo está ilustrado na Figura 5.6.

Loção para o couro cabeludo	% p/p	Gel para o cuidado do couro cabeludo	% p/p
Pó do lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	5,00**	Pó do lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	5,00**
Antioxidante	0,05	Hidroxipropilcelulose (Klucel H [®] fornecido pela HERCULES)	1,00
Isopropanol	40,0	Vitamina E	2,50
Conservante	0,30	Antioxidante	0,05
Água	qsp 100	Isopropanol	40,00
		Conservante	0,30
		Água	qsp 100
*Trata-se de um lisado registrado como INCI Bifidat ferment Lysate, formulado a 5,00 % _{p/p} de ativo		*Trata-se de um lisado registrado como INCI Bifidat ferment Lysate, formulado a 5,00 % _{p/p} de ativo	
**Quantidade em relação ao produto total		**Quantidade em relação ao produto total	
Leite para o cuidado do couro cabeludo	% p/p	Creme para o cuidado do couro cabeludo	% p/p
Pó do lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	5,00**	álcool araquidil beenílico / araquidil glucosídeo	3,00
Estearato de glicerila	1,00	Isohexadecano	7,00
Álcool cetilesteárilico/Álcool cetilesteárilico oxietilenado a 3 mol OE (Sinnovax AO [®] fornecido pela HENKEL)	3,00	Pó do lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	5,00**
Álcool cetílico	1,00	Glicerina	2,00
Dimethicone (DC 200 Fluid [®] fornecido pela Dow Corning)	1,00	Extrato de Vitreoscilla filiformis	3,00
Óleo de vaselina	6,00	BHT	0,05
Miristato de isopropila (Estol IPM [®] 1514 fornecido pela Unichema)	3,00	POB Metil	0,10
Glicerina	20,00	POB Propil	0,05
Conservante	0,30	Água	qsp 100
Água	qsp 100		
*Trata-se de um lisado registrado como INCI Bifidat ferment Lysate, formulado a 5,00 % _{p/p} de ativo		*Trata-se de um lisado registrado como INCI Bifidat ferment Lysate, formulado a 5,00 % _{p/p} de ativo	
**Quantidade em relação ao produto total		**Quantidade em relação ao produto total	

Figura 5.5 – Formulações de cosméticos contendo probióticos, em especial o pó de lisado de *Bifidobacterium longum*. Fonte: GUENICHE *et al.*, 2009.

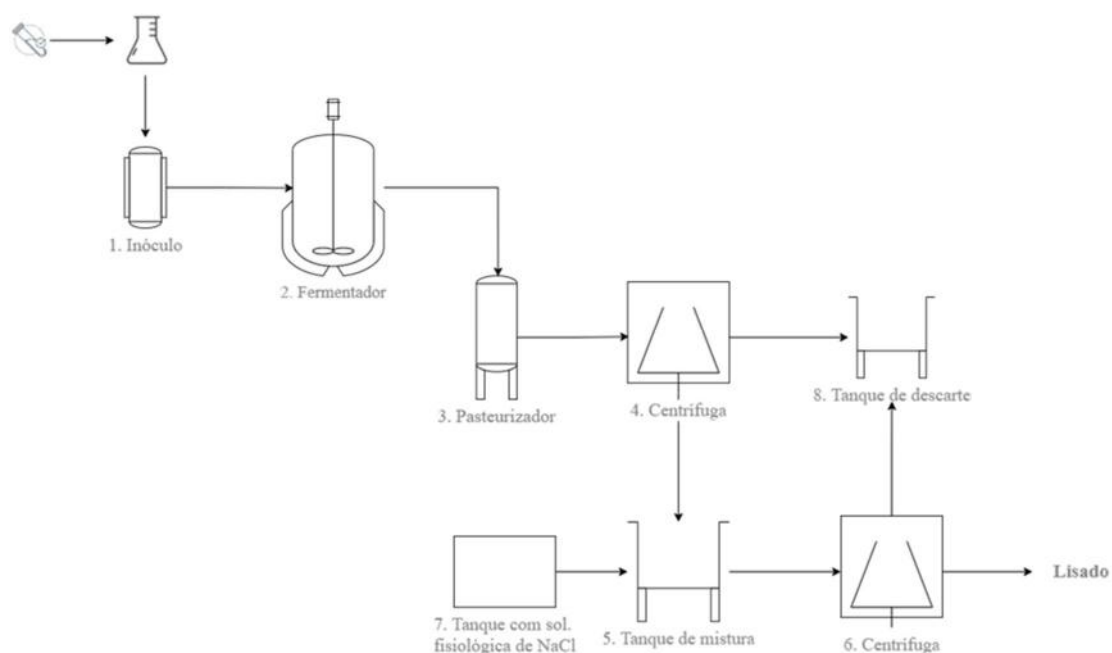


Figura 5.6 – Fluxograma do processo de produção de lisado. 1. Inóculo; 2. Fermentador; 3. Pasteurizador; 4. Centrifuga; 5. Tanque de mistura; 6. Centrifuga; 7. Tanque com solução fisiológica de NaCl.; 8. Tanque de descarte. Fonte: Próprio autor.

Enquanto a demasiada produção de oleosidade no couro cabeludo pode ser atribuída aos distúrbios enzimáticos referentes à atividade da enzima 5- α -redutase do tipo 1 (BASF, 2020) nas células do folículo piloso, o aumento da sua descamação ocorre em um ambiente de baixa diversidade de micro-organismos, agravando-se pela colonização excessiva por leveduras do gênero *Malassezia*, de modo que este fungo representa 45% da microbiota desta região em indivíduos que não apresentam sintomas de descamação. Por outro lado, em condições de caspa e dermatite seborreica, este micro-organismo constitui 75 e 85% das espécies presentes no local, respectivamente (GUENICHE e CASTIEL, 2010; GUENICHE *et al.*, 2010). Uma estratégia para conter a colonização excessiva por *Malessezia* é a introdução de prebióticos, tais quais os fructooligosacarídeos presentes na fórmula do *shampoo* Nodé DS+ da empresa Bioderma (Figura 5.7), que estimulam a proliferação de espécies concorrentes às leveduras, limitando a ocorrência da descamação e da secreção sebácea do couro cabeludo (GUENICHE e CASTIEL, 2010; GUENICHE *et al.*, 2010).

Como demonstrado previamente, os micro-organismos de rotas biotecnológicas tradicionais não são exclusivos às produções de ativos cosméticos, tendo em vista serem comumente encontrados na formulação de produtos probióticos (GUENICHE *et al.*, 2010; FORGET, 2019; PUTAALA *et al.*, 2019; GUENICHE e CASTIEL, 2010). A título de exemplo, micro-organismos dos gêneros *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*,

Lactobacillus, *Lactococcus* e *Leuconostoc* são utilizados na fermentação de extratos vegetais para a produção de um ativo cosmético, o qual é separado posteriormente para compor a formulação (MOUSSOU *et al.*, 2005). Estes mesmos micro-organismos, porém, estão presentes no *shampoo* e condicionador *Kefir Probiotic Blend* da Aveeno (Figura 5.7) lançados em janeiro de 2020 nos Estados Unidos, os quais possuem kefir – i.e. produtos fermentados de proteínas do leite, contendo colônias dos micro-organismos supracitados – e aveia em sua composição.

Analogamente à estratégia observada no shampoo Nodé DS+ da Bioderma, o reequilíbrio do microbioma pode ser também alcançado através da redução da colonização excessiva por *Malassezia* a partir da introdução de probióticos, como por exemplo, por micro-organismos dos gêneros *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Leuconostoc* (GUENICHE e CASTIEL, 2010; GUENICHE *et al.*, 2010). Dessa forma, o produto oferece a sensação de alívio em função da redução da irritação do couro cabeludo e a aparência saudável dos fios por conta do reestabelecimento do microbioma e o controle da oleosidade, o que sugere a ação do produto para a prevenção da irritação no couro cabeludo (GUENICHE e CASTIEL, 2010; GUENICHE *et al.*, 2010).



Figura 5.7 – Shampoo contendo prebióticos da marca Bioderma (à esquerda) e shampoo e condicionador contendo prebióticos da Aveeno (à direita). Fonte: BIODERMA, AVEENO.

Em comunicado à imprensa, a BASF descreveu uma molécula biomimética derivada de aminoácido – i.e. Scalposine™ –, prometendo o controle da produção de sebo e a redução da frequência de lavagem do couro cabeludo. Trata-se de um

prebiótico que permite a recolonização desta região com seis cepas de bactérias, selecionadas a partir de um estudo metagenômico a fim de identificar os benefícios provenientes de sua presença. Testes clínicos *in vivo* demonstraram que este ativo aumenta em 36% a diversidade microbiológica após um mês de aplicação, enquanto testes *in vitro* permitiram identificar a redução da expressão da enzima 5- α -redutase 1 em 77%, responsável pelo estímulo à produção de sebo. Além disso, 82% dos voluntários de um estudo com grupo controle relataram efeito calmante imediato (BASF, 2020).

Para o tratamento dos fios e couro cabeludo, entretanto ainda existem poucas opções de produtos que oferecem os benefícios dos probióticos e prebióticos (MINTEL, 2020). Ainda, segundo Mintel, 2020, a existência da relação direta entre as dietas ricas em probióticos e a saúde cutânea pode ser uma boa aposta para o desenvolvimento de novos produtos de uso tópico com a finalidade de restaurar e fortalecer os fios e o couro cabeludo.

5.3.2 Produtos para a pele

Os probióticos já fazem parte da formulação de produtos faciais antienvhecimento comercializados em países da Ásia, Estados Unidos e Europa desde 2018 (MINTEL, 2018), em contraste com técnicas convencionais como o laser, a radiação no infravermelho ou compostos químicos esfoliantes para regeneração da pele (FORGET, 2019). Em geral, formulações para esta finalidade incluem a presença conjunta de bactérias e leveduras, com destaque para as bactérias dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium* e *Streptococcus* e leveduras do gênero *Saccharomyces*, preferencialmente as que são desenvolvidas em um meio rico em selênio (FORGET, 2019).

Produtos cosméticos aplicados para o rejuvenescimento da pele buscam promover o *turnover* celular – i.e. transferência de células das camadas mais internas para as camadas superiores da epiderme a partir da esfoliação das células do extrato córneo (FORGET, 2019). Dessa forma, o rejuvenescimento consiste no estímulo à renovação celular das camadas externas da epiderme, bem como o seu reparo mediante circunstâncias de distúrbios da pele – e.g. acne e rosácea – e agressões do meio – e.g. cicatrizes e marcas de envelhecimento –, condições ilustradas na Figura 5.8 (FORGET, 2019). Estas aplicações reúnem probióticos na formulação de produtos a fim de

promover a harmonização, suporte de células da pele e das bactérias presentes (FORGET, 2019), bem como a recolonização por micro-organismos benéficos, uma vez que o processo de descamação remove parte da microbiota da pele (DE MIRANDA e DOMENES, 2017).



Figura 5.8 – Fotos de peles antes e depois de tratamentos antienvelhecimento. Fonte: FORGET, 2019.

Um método característico para aplicação de um produto para fins de rejuvenescimento da pele ou reparo é a dissolução da queratina e células mortas do extrato córneo por ação enzimática, permitindo a abertura da camada superior – exfoliação. Em seguida, toxinas são adsorvidas mediante ação de minerais presentes em argilas e estimuladores da circulação sanguínea, restaurando o pH da pele. Adiante, os probióticos presentes na formulação permitem a harmonização e o suporte das células da pele e das bactérias presentes, modulando a microbiota. Por fim, promovem-se ações combinadas por nutrientes e promotores da circulação sanguínea (FORGET, 2019).

Por sua vez, sabe-se que a regeneração celular passa por um processo de desaceleração ao longo do tempo, promovendo redução da função de barreira da pele, contribuindo assim para a perda de elasticidade e de hidratação (BIFFI, 2020). Desta forma, a pele torna-se mais fina e suscetível às modificações ocasionadas pelo meio. Nestas circunstâncias, a introdução dos probióticos, tais quais os pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, estimula o processo de descamação da pele através da produção de ácido láctico, o qual, por sua vez, incentiva a produção de ceramidas pelos queratinócitos, fortalecendo a função de barreira da pele (RIBEIRO, 2010; DE MIRANDA e DOMENES, 2017).

A partir dessas considerações, infere-se que a presença do lisado de *Bifidobacterium* no sérum *Génifique* da empresa francesa *Lancôme* (Figura 5.9) contribui para o fortalecimento da pele, amenizando os sinais de envelhecimento como a perda de elasticidade marcada pelas linhas finas e perda de firmeza (MINTEL, 2018), tendo em vista a indicação de que o produto promove uma redução de 42% das linhas e um aumento de 48% da firmeza, a partir de estudo clínico com 34 mulheres (L'ORÉAL).



Figura 5.9 – Produtos da linha Génifique da Lancôme. Fonte: LANCÔME.

Além disso, a presença de *Lactobacillus* favorece o estímulo ao sistema imunológico em função da liberação de peptídeos – i.e. peptídeos antimicrobianos (DE MIRANDA e DOMENES, 2017) – e quimiocinas da pele, contribuindo com o processo de diferenciação das células epiteliais, fortalecendo a estrutura da derme e auxiliando na prevenção e tratamento de inflamações e infecções (BIFFI, 2020), além da produção de ácido hialurônico, o qual constitui a matriz extracelular que preenche a derme, estimulando a produção de substâncias com atividade antimicrobiana (DE MIRANDA e DOMENES, 2017).

Portanto, a importância dos probióticos fica evidente também como agentes moduladores a fim de restaurar o equilíbrio da microbiota da pele, prevenindo e/ou tratando inflamações ou infecções ocasionadas por agentes patogênicos (DE MIRANDA e DOMENES, 2017; BIFFI, 2020). Uma vantagem do uso dos probióticos é apresentarem-se como uma alternativa à aplicação de antibióticos tópicos, os quais, além de eliminar os micro-organismos benéficos, oferecem risco à saúde, uma vez que permitem o predomínio das cepas mais resistentes (DE MIRANDA e DOMENES, 2017; BIFFI, 2020).

Outros dois exemplos de produtos antienvelhecimento que utilizam micro-organismos dos gêneros *Bifidobacterium* e/ou *Lactobacillus* são os produtos da marca

francesa *Vichy* e da coreana *Make P:rem: Slow Âge Anti-Wrinkle Day Cream SPF 30* e *Cicapro Refresh Light* (Figura 5.10), respectivamente. Ambos foram desenvolvidos buscando corrigir os primeiros sinais de envelhecimento, indicando um consenso sobre a presença desses micro-organismos nas formulações de produtos que retardam o envelhecimento cutâneo (VICHY; MAKE P:REM).

Além disso, o produto da *Vichy* oferece proteção de amplo espectro contra os raios ultravioleta, que incorpora filtros químicos (octocrileno) e físicos (dióxido de titânio), os quais são responsáveis respectivamente pela absorção e reflexão da radiação ultravioleta (BIFFI, 2020). A combinação destes filtros com probióticos permite não apenas a proteção contra a incidência deste tipo de radiação como também contribui para a manutenção da homeostase do microbioma da pele, mediante o potencial risco de infecções ou inflamações com relação de causa e efeito por ação da radiação (BIFFI, 2020).



Figura 5.10 – Esquerda: Slow Âge da Vichy. Fonte: VICHY Direita: Cicapro Refresh Light da Make P:rem. Fonte: MAKE P:REM.

Além dos produtos probióticos citados acima, alternativas que introduzem prebióticos como solução para o rejuvenescimento da pele estão disponíveis no mercado, com destaque para produtos da empresa brasileira Natura Cosméticos. O *Acqua Biohidratante Renovador* da linha *Chronos* (Figura 5.11) possui ácido hialurônico em sua composição, um ativo antienvelhecimento que promove a hidratação da pele, e trealose como prebiótico, um açúcar que favorece a proliferação de *S. epidermidis*. O aumento populacional de *S. epidermidis* estimula a manutenção da defesa natural da pele, uma vez que promove a redução do desenvolvimento de micro-organismos patogênicos através da liberação de peptídeos antimicrobianos, dentre outros fatores (DE MIRANDA E DOMENES, 2017).

A trealose, que está presente no produto da linha *Chronos*, também faz parte da composição do creme corporal da linha *Tododia* da mesma empresa (Figura 5.11),

estimulando a produção de fibroblastos, os quais são responsáveis pela síntese de colágeno e elastina (Figura 5.12), que participam do processo de regeneração da pele (DE MIRANDA E DOMENES, 2017; JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2013). Além disso, este prebiótico ainda age no controle de odor, uma vez que não incentiva a proliferação das bactérias responsáveis pela produção do mau odor, as *corinebactérias* (DE MIRANDA E DOMENES, 2017).

A constatação da atividade prebiótica observada nestes produtos resulta da transferência de micro-organismos para um meio suporte de carbono mínimo quando alcançado uma concentração de 10^4 UFC/mL, avaliando a performance do ativo cosmético mediante contagem de colônias posteriormente à introdução do ativo (DE MIRANDA E DOMENES, 2017).



Figura 5.11 - Hidratante facial Acqua Biohidratante Renovador e hidratantes corporais da linha Tododia da Natura. Fonte: NATURA.

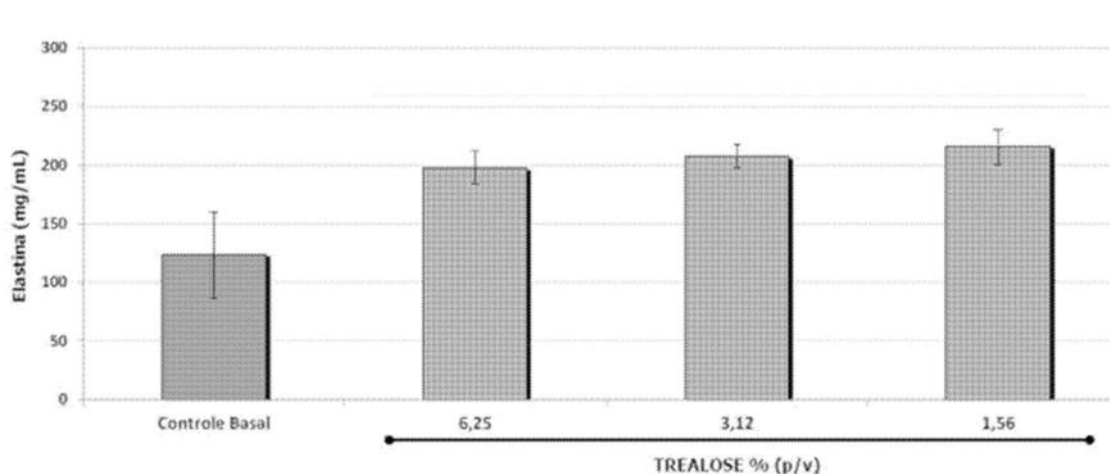


Figura 5.12 - Estudo do efeito da trealose sobre a síntese de elastina para diferentes concentrações indicando um aumento do nível desta proteína estrutural. Fonte: DE MIRANDA E DOMENES, 2017.

A francesa *Vichy* lançou o sérum antiacne *Phytosolution*, como parte da sua já existente linha de produtos faciais de combate à oleosidade e acne. O *Normaderm*

Phytosolution (Figura 5.13) é dotado de ativos para o tratamento da pele oleosa, tais quais o ácido salicílico e o lisado de *Bifidobacterium*. A presença do lisado deste gênero foi referenciada anteriormente na Tabela 5.2 e Figura 5.2, como solução para o tratamento da Acne. A marca lançou também o sabonete da mesma linha *Phytosolution*, com o mesmo foco no combate à oleosidade e acne, formulado com ácido salicílico, zinco, cobre e lisado de *Bifidobacterium*.



Figura 5.13 – Sérum e sabonete facial Phytosolution da linha Normaderm. Fonte: VICHY.

O lançamento de julho de 2020 do desodorante da marca australiana *Brutal Truth* (Figura 5.14) representa uma alternativa para a redução do mau odor das axilas com o uso de prebióticos, além de vitamina B5 e óleos essenciais. Ele possui inulina e oligossacarídeos de alfa-glucana em sua composição, um carboidrato que tem como objetivo dificultar a proliferação de bactérias causadoras de mau odor – e.g. corinebactérias –, através do favorecimento do crescimento de bactérias incapazes de produzir o mau cheiro (BRUTAL TRUTH). Outro produto deste mesmo segmento lançado em 2020 nos Estados Unidos é o desodorante da marca *Native* (Figura 5.14), formulado com o probiótico *Lactobacillus acidophilus* e não contém sais de alumínio em sua composição, aos quais atribuem-se efeitos irritantes à pele (NATIVE; WILLHITE *et al*, 2014).



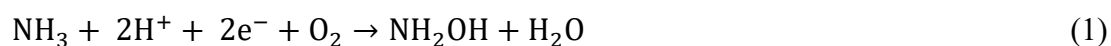
Figura 5.14 – Esquerda: Desodorante da marca Brutal Truth. Fonte: BRUTAL TRUTH. Direita: Desodorante da marca Native. Fonte: NATIVE.

Uma inovação no setor de dermocosméticos é o spray corporal *AO+ Mist Live Probiotic* da empresa *Mother Dirt* (Figura 5.15), lançado em 2019 nos Estados Unidos. Este produto, formulado com 4 ingredientes, possui uma cultura viva de bactérias *Nitrosomonas eutropha*, conhecidas também como AOB (*Amonia-Oxidizing Bacteria*), uma bactéria Gram-negativa que pode ser encontrada na pele humana (WHITLOCK *et al.*, 2015) bem como na natureza, e que ajuda a controlar a quantidade de suor produzido pela pele e a conter a proliferação de bactérias causadoras de mau odor (MINTEL, 2020; MOTHER DIRT; WHITLOCK *et al.*, 2015). Este produto pode ser aplicado no corpo, em regiões como os pés e axilas, couro cabeludo e no rosto (MOTHER DIRT).



Figura 5.15 - AO+Mist Mother Dirt. Fonte: MOTHER DIRT.

As bactérias *Nitrosomonas eutropha* são quimiolitotóxicas – i.e. obtêm energia metabólica através da energia liberada por reações químicas envolvendo reações inorgânicas. Em pH neutro, estas bactérias catalisam a reação de conversão da amônia a nitrito a partir de amônio como substrato da reação inicial, conforme as semirreações abaixo (WHITLOCK *et al.*, 2015). Vale ressaltar que estas bactérias são estáveis por até 6 meses, se mantidas à temperatura de 4°C em uma solução tampão de 50mM Na_2HPO_4 e 2mM $MgCl_2$. Desta forma, é recomendado que o produto seja armazenado em um refrigerador (WHITLOCK *et al.*, 2015).



6 Roadmap Tecnológico: estudo de tendência de mercado

6.1 Considerações gerais sobre o mercado de cosméticos

O setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos acumula vultosos recursos em Inovação, como resposta a um ambiente competitivo e cuja demanda por qualidade, segurança e eficácia dos produtos tem se apresentado cada vez maior. Segundo o anuário publicado pela Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC) referente ao exercício de 2018, para cada R\$ 1 milhão investido pelo setor, são gerados R\$ 3,85 milhões em produção na economia brasileira. Outros segmentos beneficiados são indicados na Figura 6.1. (ABIHPEC, 2019). Além disso, o mercado brasileiro reúne mais de 400 marcas de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (ADIPEC, 2021).



Figura 6.1 – Dados referentes à alocação de R\$ 1 milhão no setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC) em 1 ano. Fonte: ABIHPEC.

A distribuição das empresas nacionalmente é indicada na Figura 6.2, apontando maior concentração no Sudeste, o qual totaliza 1.685 unidades e menor concentração na região Norte, a qual acumula 55 unidades. No Brasil, há 2.794 empresas cadastradas na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o que representou um aumento de 2,8% em relação ao exercício anterior. O país ocupou a quarta posição de mercado consumidor global em 2018, com 6,2% de *market share*, em um total de US\$ 30 bilhões. Especialmente em produtos para a pele, o Brasil ocupa o oitavo maior mercado consumidor do mundo (ABIHPEC, 2019). A Figura 6.3 reúne os 10 principais países do mercado consumidor de HPPC.

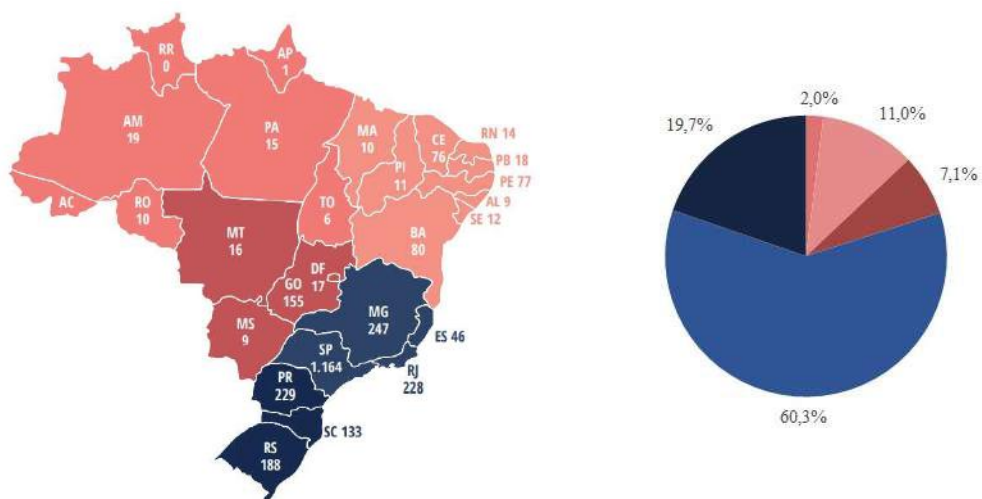


Figura 6.2 – Distribuição das companhias registradas na ANVISA em 2018 por regiões. Fonte: ABIHPEC, 2019.

TOP 10 Mercado Consumidor (US\$ bilhões)

1º Estados Unidos	18,3%	US\$ 89,5
2º China	12,7%	US\$ 62,0
3º Japão	7,7%	US\$ 37,5
4º Brasil	6,2%	US\$ 30,0
5º Alemanha	4,1%	US\$ 20,2
6º Reino Unido	3,6%	US\$ 17,4
7º França	3,1%	US\$ 15,3
8º Índia	2,9%	US\$ 14,1
9º Coreia do Sul	2,8%	US\$ 13,5
10º Itália	2,4%	US\$ 11,8



Figura 6.3 – Participação brasileira no mercado global de HPPC. Fonte: ABIHPEC, 2019.

O setor apresentou crescimento na oferta de empregos diretos, indicando um aumento de 4,3% em relação ao exercício anterior. No que diz respeito ao comércio exterior, há registro de um total de 165 países importadores de produtos brasileiros, com destaque para os países da América Latina, em particular a Argentina e Colômbia. O total da exportação em 2018 alcançou o montante de US\$ 664,5 milhões, indicando

um aumento de 2,9% em relação ao ano anterior. Por outro lado, as importações caíram 3,8%, somando US\$ 724,5 milhões em 2018, referentes aos 76 países dos quais o Brasil importa, o que contribuiu para a diminuição do saldo negativo da balança comercial – i.e. US\$ 60 milhões em déficit (ABIHPEC, 2019). Estes dados foram reunidos na Figura 6.4.



Figura 6.4 – Série histórica da Balança Comercial brasileira no setor de HPPC. Fonte: ABIHPEC, 2019.

6.2 Roadmap e gestão de tecnologia

Uma ferramenta usual na elaboração de um planejamento estratégico a nível industrial alinhando expectativas de mercado, produto e tecnologia ao longo do tempo é o *Roadmap Tecnológico* (LOUREIRO, 2010). Segundo Borschiver e colaboradores (2018), “o *Roadmap* é uma ferramenta de prospecção que permite a visualização da evolução de um produto ou uma tecnologia ao longo do tempo, revelando oportunidades e oferecendo maior segurança para a alocação de recursos de empresas e instituições.”

Desta forma, o desenvolvimento desta ferramenta auxilia o gestor à tomada de decisão, reduzindo os riscos associados a investimentos e os desperdícios de recursos. Além disso, orienta decisões assertivas e oportunidades, criando vantagem competitiva (LOUREIRO, 2010). Com isso, a gestão de tecnologia é facilitada pelas análises e previsões do mercado em estudos do Horizonte atual, de curto, médio e longo prazos, contribuindo para a inovação a nível industrial.

6.3 Metodologia

6.3.1 Descrição da metodologia utilizada

O *Roadmap* Tecnológico é um diagrama dotado de 2 eixos, um vertical e outro horizontal (BORSCHIVER *et al.*, 2018). O eixo vertical consiste em categorias e/ou subcategorias definidas a partir de análises sequenciais – i.e. Macro, Meso e Micro. A análise Macro consiste em uma avaliação da evolução dos dados cadastrais do documento (patente ou artigo), incluindo o número do registro, ano, título, tipo de depositante (empresa, pessoa física ou instituição), depositante e seu país de origem.

Por sua vez, a análise Meso orienta a segmentação dos documentos em categorias, conforme observada a convergência entre os tópicos. Por fim, a análise Micro permite um aprofundamento da análise anterior, endereçando temas em comum observados entre os documentos, o que permite avaliar tendências de tecnologia e mercado. O eixo horizontal é o eixo do tempo, agrupando os principais *players* no horizonte atual, de curto, médio e longo prazo.

Estas classificações do eixo horizontal correspondem ao momento e ao tipo de documento analisado. O horizonte atual é o momento presente do mercado, o qual pode ser levantado a partir de *websites* de empresas, publicações de entidades tecnológicas setoriais (ETS) e anuários do setor. Por outro lado, o curto prazo é obtido pela análise de patentes concedidas, o médio prazo é definido pela análise de patentes solicitadas e, finalmente, o longo prazo é consolidado pela análise de artigos.

Este estudo foi elaborado admitindo um horizonte de 10 anos (2010-2020), para o qual definiu-se como momento atual o conjunto de produtos descritos na Seção 5.3, satisfazendo o critério de condições atuais de mercado. Borschiver e colaboradores (2018) propõem uma seleção de 90 documentos distribuídos igualmente entre patentes concedidas, patentes solicitadas e artigos, reunindo, portanto, 30 documentos de cada para posterior análise assumindo um horizonte de aproximadamente 40 anos. Com base nisto, este estudo restringiu-se para uma análise de curto e médio prazo, selecionando 20 patentes concedidas e 20 patentes solicitadas como conjunto amostral, destinando, contudo, a análise de longo prazo à sugestão de trabalhos futuros.

6.3.2 Análises de patentes

A análise de patentes foi inicialmente realizada a partir da prospecção em 3 bases de dados diferentes: *United States Patent Trademark Office* (USPTO), *Espacenet* e *Patent Inspiration*, de modo que a primeira corresponde a um serviço mantido pelo escritório de patentes dos Estados Unidos, a segunda faz referência aos documentos mantidos pelo *European Patent Office* (EPO), com cobertura de mais de 80 países (PIRES, 2020; EPO, 2021), e a última é uma ferramenta de análise e busca de patentes, mantida pela empresa belga e australiana AULIVE, que reúne informações da base DOCDB, uma das bases da EPO, que contempla documentos de mais de 102 países (JÜRGENS e CLARKE, 2018; PATENT INSPIRATION, 2021).

As palavras-chave utilizadas na pesquisa por patentes nestas 3 bases foram referenciadas respectivamente como 1, 2 e 3 na Tabela 6.1 e descritas a seguir: (*prebiotic OR probiotic*), incluindo todos os campos disponíveis, a fim de avaliar o volume de documentos referentes ao assunto, (*prebiotic OR probiotic*) cuja ocorrência está restrita aos campos *Title*, *Abstract* e *Claim* e (*prebiotic OR probiotic*) AND (*cosmetic OR skin*), permitindo estabelecer um limite da busca para ocorrência de prebióticos e probióticos no setor de cosméticos ou voltados para aplicação na pele. A Tabela 6.1 a seguir reúne os algoritmos utilizados na pesquisa avançada para cada uma das bases, assumindo um horizonte de 10 anos – i.e. 01/01/2010-01/01/2021.

Base de dados	Ref.	Algoritmo	Patentes Concedidas e Solicitadas
USPTO	1	(prebiotic or probiotic) and isd/1/1/2010->1/1/2021	12.153
	2	ttl/(prebiotic or probiotic) or abst/(prebiotic or probiotic) or aclm/(prebiotic or probiotic) and isd/1/1/2010->1/1/2021	3.921
	3	ttl/(prebiotic or probiotic) or abst/(prebiotic or probiotic) or aclm/(prebiotic or probiotic) and (cosmetic or skin) and isd/1/1/2010->1/1/2021	772
Espacenet	1	(nftxt="prebiotic" OR nftxt "probiotic") AND pd>="2010"	35.501
	2	(ctxt="prebiotic" OR ctxt="probiotic") AND pd>="2010"	16.123
	3	(ctxt="prebiotic" OR ctxt="probiotic") AND (nftxt="cosmetic" OR nftxt="skin") AND pd>="2010"	4.464
Patent Inspiration	1	(probiotic OR prebiotic) in Title, Abstract, Claims or Description	36.152
	2	(probiotic OR prebiotic) in Title, Abstract or Claims	23.681
	3	(probiotic OR prebiotic)in Title, Abstract or Claims AND (cosmetic OR skin) in Title, Abstract, Claims or Description	3.177

Tabela 6.1 – Algoritmo de busca de patentes em suas respectivas bases.

Com base nos resultados obtidos na prospecção, observa-se que a *Espacenet* e *Patent Inspiration* retornaram um número de patentes muito superior ao obtido através da base *USPTO*, sugerindo uma concentração desta tecnologia em escritórios de

patentes da Europa. Em função das ferramentas de análise disponibilizadas pela *Patent Inspiration*, prosseguiu-se o estudo de patentes do *Roadmap* Tecnológico com esta base.

A análise de patentes contemplou ambas as concedidas e solicitadas, de modo que aquelas representam as tecnologias disponíveis a curto prazo, enquanto estas representam tecnologias a serem disponibilizadas no mercado a médio prazo, segundo metodologia anteriormente discutida. Por sua vez, o estudo de patentes foi organizado a partir das análises macro, meso e micro, a fim de fornecer as informações necessárias para o desenvolvimento do *Roadmap* e identificar a tendência da inserção de prebióticos e probióticos no setor de cosméticos.

As tabelas a seguir (Tabela 6.2 e Tabela 6.3) indicam os títulos de 20 patentes selecionadas para ambas as condições: solicitadas e concedidas. Os critérios adotados para a seleção das patentes concedidas foram a proximidade aos temas abordados neste trabalho e a ordem cronológica de concessão. Por sua vez, os critérios admitidos para as patentes solicitadas contemplam aquelas cujo depositante apresentou um maior número de depósitos entre os anos de 2010 a 2020, bem como obedecendo os mesmos critérios das patentes concedidas.

Com isso, foi possível identificar duas patentes brasileiras e consequentemente avaliar tecnologias provenientes do território nacional, uma vez que não foram identificadas patentes brasileiras concedidas na base *Patent Inspiration* no horizonte considerado. Vale ressaltar que as patentes que não apresentaram disponibilidade de acesso às seções *Claim* e *Description* não foram consideradas, o que justifica a ausência de patentes de empresas chinesas, apesar de sua presença considerável.

6.3.2.1 Análise Macro

A Análise Macro admitiu o ano da solicitação ou da concessão das patentes selecionadas e restringiu-se às empresas como depositantes, reunindo os países de origem destas empresas. Duas análises foram consideradas, uma análise populacional e outra amostral, uma vez que a base *Patent Inspiration* reúne recursos de análise de todas as patentes de sua base. Na Figura 6.5 estão dispostos os gráficos referentes à distribuição das patentes solicitadas e concedidas no horizonte considerado.





















Análise Macro							
Número da Patente	Data	Título	Depositante	País	Tipo de requerente	Logo	Situação da Patente
US2020345799A1	2020	Compositions and methods for improving skin health and for the treatment and prevention of diseases, disorders and conditions associated with pathogenic microbes	DERMBIONT	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
US2020330528A1	2020	Spore-based probiotic composition for modulation of dermal and sub-dermal properties	Microbiome Labs Inc	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
EP3715846A1	2020	Customized skin care products and personal care products based on the analysis of skin flora	PRODERMIQ INC	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
US2019029306A1	2019	Composition for use in the prevention and/or treatment of skin conditions and skin diseases	NESTEC AS	Suíça	Empresa		Solicitada
US2019344100A1	2019	Dermatological preparations for maintaining and/or restoring healthy skin microbiota	YUN NV	Bélgica	Empresa		Solicitada
US2019274948A1	2019	Prebiotic cosmetic compositions and use of the prebiotic cosmetic compositions	Natura Cosméticos	Brasil	Empresa		Solicitada
MX2018004616A	2019	Cosmetic composition having probiotic bacteria	Natura Cosméticos	Brasil	Empresa		Solicitada
AU2017240654A1	2018	Topical cleansing composition with prebiotic/probiotic additive	Gojo Industries	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
WO2108084528A1	2018	Antioxidant and skin improvement composition	Cell Biotech Co Ltd	Coreia do Sul	Empresa		Solicitada
WO2017173241A1	2017	Sanitizer composition with probiotic/prebiotic active ingredient	Gojo Industries	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
US2017071842A1	2017	Cleansing agents containing biosurfactants and having prebiotic activity	Henkel KGAA	Alemanha	Empresa		Solicitada
EP3222282A1	2017	Use of probiotics in the treatment and/or prevention of psoriasis	Bionou Research	Espanha	Empresa		Solicitada
US2016158297A1	2016	Extruded non-replicating probiotic micro-organisms and their health benefits	NESTEC AS	Suíça	Empresa		Solicitada
WO2011070509A1	2011	Probiotic microorganisms as active agents against changes in the skin's microrelief	L'Oréal NESTEC AS	França e Suíça	Empresa		Solicitada
CN104284588A	2015	Probiotic/antioxidant blend	REVLON	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
CN104188888A	2014	Probiotic microorganisms as an active ingredient for enhancing skin radiance	L'Oréal NESTEC AS	França e Suíça	Empresa		Solicitada
CN103068359A	2014	Use of green coffee and probiotic for regulating skin pigmentation	L'Oréal NESTEC AS	França e Suíça	Empresa		Solicitada
WO2013070894A1	2013	Method of identifying prebiotics and compositions containing the same	Procter & Gamble	Estados Unidos	Empresa		Solicitada
US2012156171A1	2012	Cosmetic and/or dermatological composition for prevention and/or treatment of sensitive or dry skin	L'Oréal NESTEC AS	França e Suíça	Empresa		Solicitada
CN101904872A	2010	Use of probiotic microorganisms for limiting cutaneous irritations	L'Oréal NESTEC AS	França e Suíça	Empresa		Solicitada

Tabela 6.2 – Lista de patentes solicitadas selecionadas da base Patent Inspiration

Número do Patente	Data	Título	Depositante	País	Tipo de requerente	Logotipo	Situação da Patente
US10555977B2	2020	Probiotic bacteria for the topical treatment of skin disorders	DUPONT NUTRITION BIOSCI APS	Dinamarca	Empresa		Concedida
CA3033132C	2020	Topical composition for rejuvenating and/or repairing skin, methods, uses and kits thereof	DAVINCIA INC	Canadá	Empresa		Concedida
PT2149368T	2018	Cosmetic and dermatological use of probiotic lactobacillus paracasei microorganisms for the treatment of greasy scalp disorders	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
US10293007B2	2019	Compositions and methods for treatment of skin disorders	NAKED BIOME INC	EAU	Empresa		Concedida
CN104105471B	2018	Topical use of skin-commensal prebiotic agent and compositions containing same	PROCTER & GAMBLE	EUA	Empresa		Concedida
US8815538B2	2014	Method of making cosmetic compositions containing a prebiotic	PROCTER & GAMBLE	EUA	Empresa		Concedida
EP2308566B1	2017	Use of orally administered probiotic bifidobacteria for human beauty benefits	PROCTER & GAMBLE	EUA, Irlanda	Empresa		Concedida
EP3143985B1	2019	Use of probiotic microorganisms to reduce skin irritation	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
EP2598104B1	2019	Use of green coffee and probiotic for regulating skin pigmentation	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
US10456429B2	2019	Use of probiotic micro-organisms as an agent that promotes the synthesis of melanin	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
MX348797B	2017	Probiotic microorganisms as active agents for enhancing the radiance of the skin's complexion	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
FR2957798B1	2012	Cosmetic or dermatological composition comprising an aqueous phase and an oily phase, in water-in-oil emulsion type, for cosmetic treatment of keratin material e.g. skin, comprises an active living probiotic microorganism	L'ORÉAL	França	Empresa		Concedida
US8951775B2	2015	Cosmetic use of microorganisms for the treatment of oily skin	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
CN102131495B	2017	Cosmetic use of microorganism(s) for treatment of scalp disorders	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
EP2332520B1	2017	Lactobacillus paracasei for treating age spots and / or melasma	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
PT1322318E	2011	Use of probiotic lactic acid bacteria for preventing ultraviolet radiation induced inflammatory or allergic reaction or immunosuppression in the skin	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
FR2945944B1	2011	Use of as cosmetic agent of probiotic microorganism in particular of Lactobacillus and Bifidobacterium species genus, for treating scalp disorders e.g. dandruff condition, pruritis or seborrheic dermatitis	L'ORÉAL	França	Empresa		Concedida
US9782611B2	2010	Treatment of greasy skin with a bacterial lysate	L'ORÉAL	França	Empresa		Concedida
US8481299B2	2013	Use of probiotic microorganisms to limit skin irritation	L'ORÉAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida
CA2803465C	2018	Use of caftaric acid and lactic bacterium in food supplement for regulating skin pigmentation	OREAL, NESTEC	França, Suíça	Empresa		Concedida

Tabela 6.3 – Lista de patentes concedidas selecionadas da base Patent Inspiration



Dentre os países depositantes, verifica-se uma concentração elevada de patentes de empresas norte-americanas, francesas e suíças, com destaque para os Estados Unidos. O mapa a seguir ilustra a distribuição de patentes solicitadas e concedidas no horizonte considerado, de modo que países indicados na coloração cinza-claro não apresentaram solicitações e/ou não receberam concessão, enquanto países cuja coloração varia do amarelo ao bordô, fizeram pelo menos a solicitação da patente e as maiores concentrações são indicadas pelas cores mais escuras.

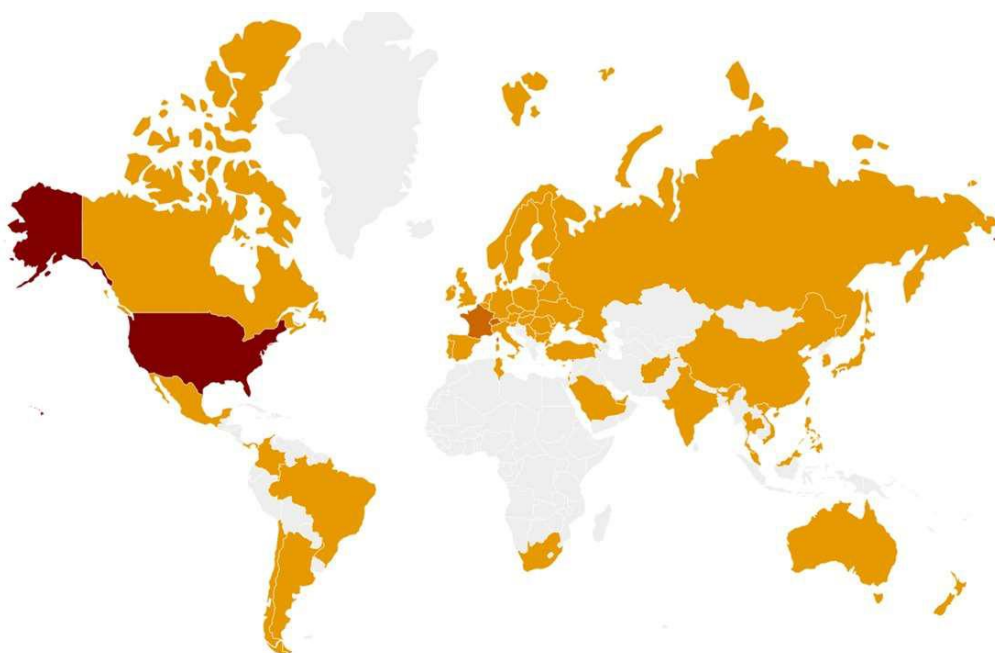


Figura 6.6 – Mapa de distribuição de patentes solicitadas e concedidas. Fonte: PATENT INSPIRATION.

Com base nas patentes selecionadas, houve consistência entre os dados apresentados na Figura 6.7 e aqueles do mapa de distribuição de países indicado na Figura 6.6, reunindo um maior número de patentes de empresas norte-americanas, francesas e suíças. Conclui-se que há maior solicitação e concessão de patentes para as empresas L'ORÉAL e NESTEC, indicando cooperação entre estas empresas através do compartilhamento do conhecimento acumulado respectivamente no setor de cosméticos e de microbiologia industrial, particularmente no setor de alimentos.

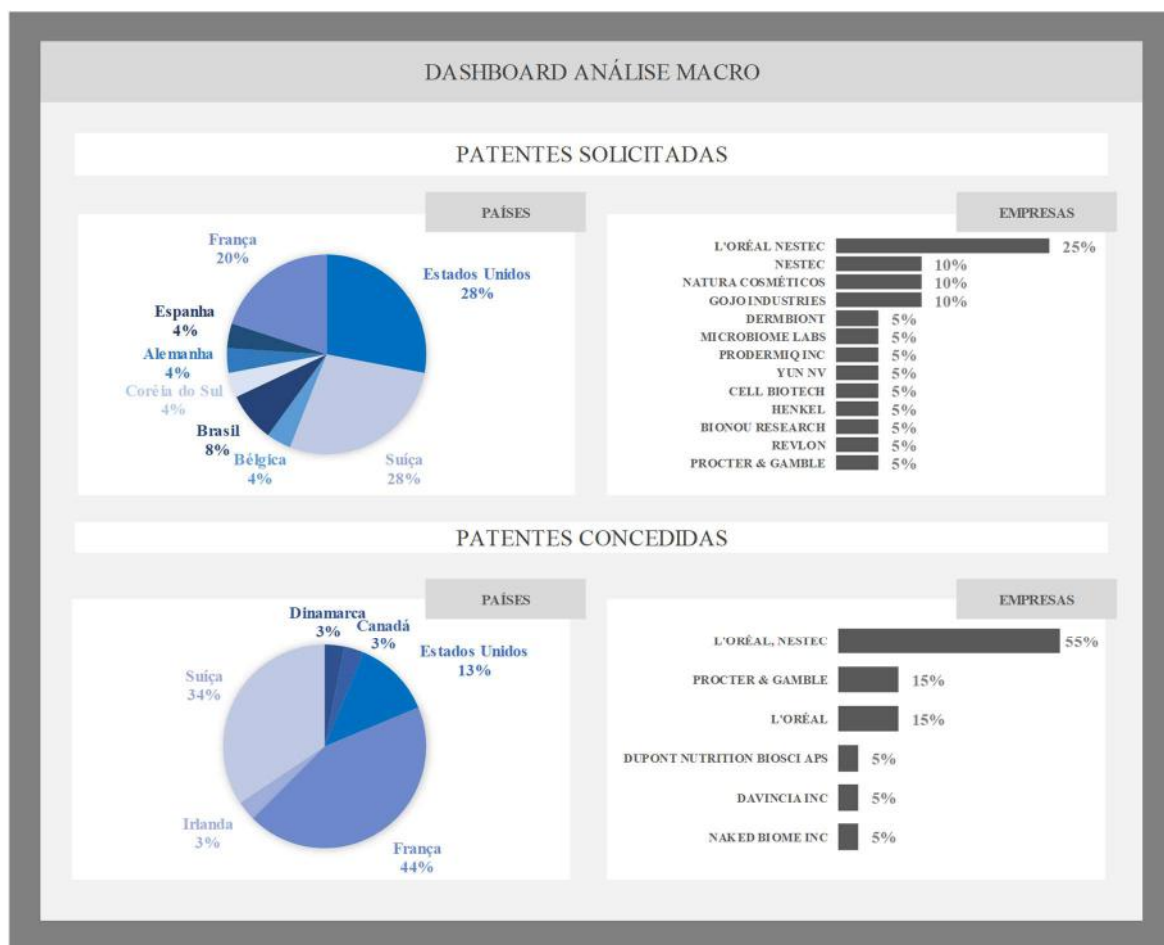


Figura 6.7 – Distribuição das patentes selecionadas entre os países e empresas depositantes. Fonte: PATENT INSPIRATION.

6.3.2.2 Análise Meso

As patentes selecionadas foram segmentadas em 3 categorias: Aplicação, Produto e Processo, com base na análise de seus objetivos dispostos no título, resumo e suas reivindicações, buscando selecionar, entre as 3, a melhor categoria de acordo com o principal foco da patente. Por exemplo, patentes que descrevem a formulação de um produto, se encaixam na categoria Produto, enquanto patentes que descrevem um método ou fluxograma para produção do produto ou ativo, se enquadram em Processo, enquanto as patentes cujo principal foco era no resultado da aplicação do produto ou ativo, foram classificados como Aplicação.

O resultado da distribuição destas categorias está indicado na Figura 6.8. Observa-se que a categoria Aplicação foi a mais recorrente, responsável por 62% do total de patentes solicitadas e concedidas selecionadas. Por sua vez, a categoria Processo foi responsável por apenas 10%, perfazendo a menor incidência.

A evolução temporal das categorias identificadas na análise Meso está exibida na Figura 6.9. Observa-se maior concentração de patentes concedidas no segmento Aplicação, enquanto Processo representou a menor incidência para ambos os casos. Através da análise do gráfico, pode-se inferir que esforços iniciais são focados na aplicação de prebióticos e probióticos para determinados fins, os quais fornecem acúmulo de conhecimento para o posterior desenvolvimento de produtos, comportamento em concordância com o verificado por Borchiver e colaboradores (2018) para o mercado do ácido hialurônico e seus derivados.

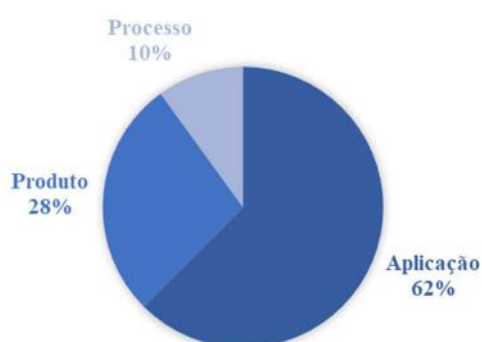


Figura 6.8 – Gráfico de distribuição das categorias definidas após a segmentação das patentes solicitadas e concedidas selecionadas.

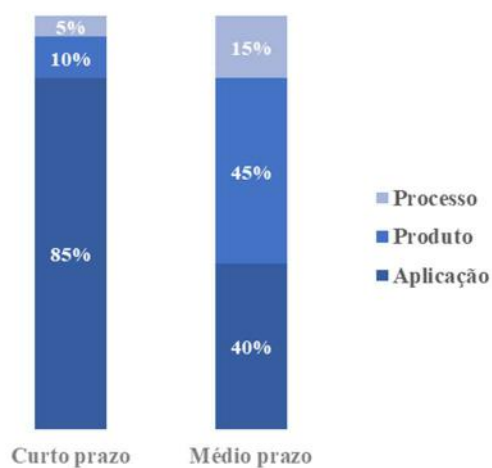


Figura 6.9 – Evolução temporal das categorias definidas na análise Meso.

6.3.2.3 Análise Micro

O estudo das patentes selecionadas permitiu segmentar as categorias definidas na análise Meso em função dos tópicos abordados por cada uma das 40 patentes, com o objetivo de identificar uma tendência do uso de prebióticos e probióticos na indústria de cosméticos com o foco no tratamento da pele. A segmentação, portanto, permitiu dividir a categoria “Aplicação” nas aplicações cosméticas e dermatológicas, enquanto a categoria “Produto” em prebióticos, probióticos e simbióticos. Por fim, a categoria “Processos” reuniu os temas “Caracterização do microbioma”, “Predição de atividade prebiótica”, “Fabricação de produto” e “Tratamento de distúrbios da pele”.

Apesar da complexidade das aplicações observadas nas patentes, foi possível especificá-las de acordo com conteúdos em comum ao longo dos horizontes definidos no trabalho. Estes conteúdos em comum permitiram uma organização do *Roadmap* em subcategorias. Para as aplicações cosméticas, elas correspondem à “Hidratação ou fortalecimento da pele”, ao “Clareamento”, à “Oleosidade ou Limpeza”, ao “Odor” e “Rejuvenescimento”. Por sua vez, as aplicações dermatológicas reuniram opções de tratamento para diferentes distúrbios da pele, tais quais “Acne”, “Dermatites”, “Psoríase”, “Rosácea”, “Alergias” e “Dermatite Seborreica”. Além disso, a categoria “Produtos” incluiu a forma de administração oral ou tópica. A segmentação pode ser observada no diagrama da Figura 6.10.

As informações obtidas na leitura do título, resumo e das reivindicações das patentes serviram como referência para a criação de uma base de dados a fim de desenvolver o *Roadmap* Tecnológico, o qual será apresentado na próxima seção, reunindo avaliações do Horizonte atual – i.e. produtos prebióticos e probióticos já presentes no mercado –, de Curto Prazo (patentes concedidas) e Médio Prazo (patentes solicitadas).

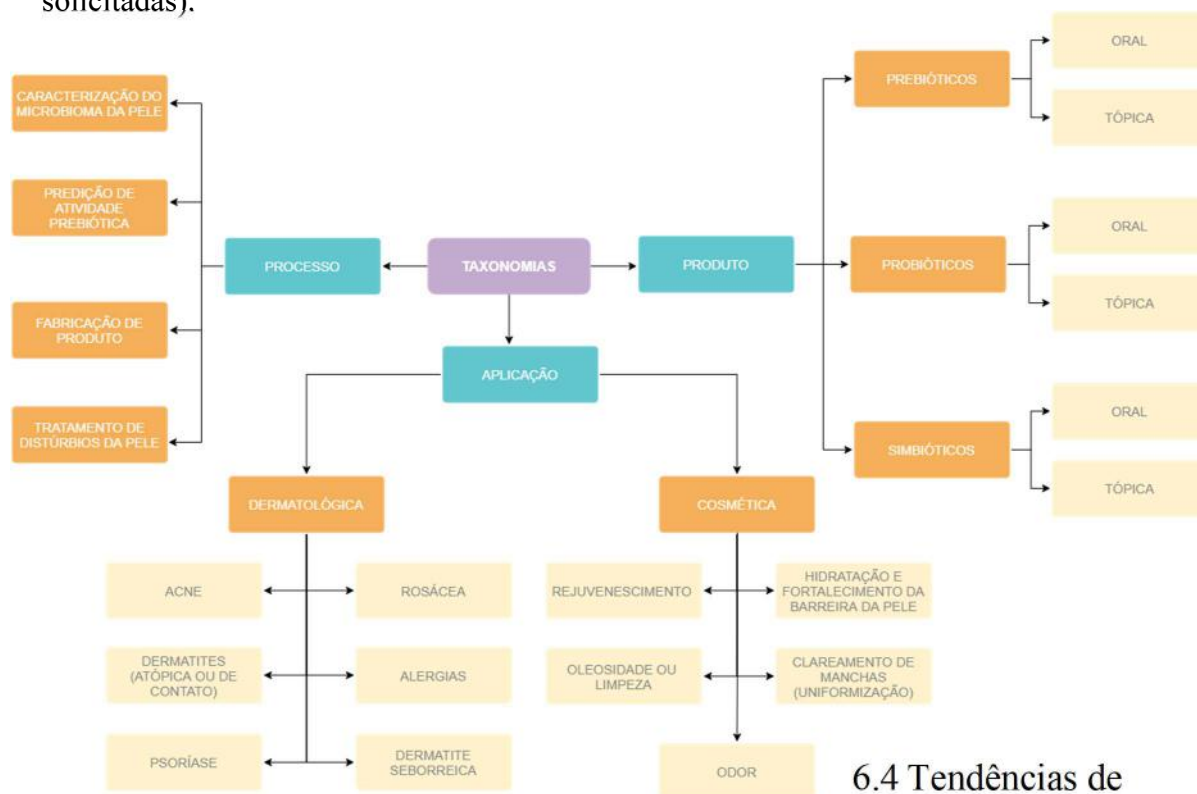


Figura 6.10 – Diagrama destacando as taxonomias definidas para análises Meso e Micro. Fonte: Próprio autor.

mercado no setor de cosméticos

Para avaliar a tendência de mercado, foi realizado um *Roadmap* Tecnológico a partir de 40 patentes divididas igualmente entre solicitadas e concedidas. Inicialmente, organizou-se o Horizonte atual com base nos produtos destacados na Seção 5.3. Estes produtos representam a disponibilidade de prebióticos e probióticos para tratamento da pele no momento atual. O *Roadmap* Tecnológico para este estágio está ilustrado na Figura 6.11, onde as setas representam quais foram os temas correspondentes às categorias para as quais os produtos descritos no capítulo anterior são indicados.

É possível observar que todas as empresas mencionadas na Seção 5.3 exibiram esforços para o tratamento de distúrbios da pele através da administração tópica de produtos prebióticos, probióticos e simbióticos. Além disso, verifica-se uma

concentração de produtos para aplicação cosmética, reunindo empresas como *Lancôme* (*L'Oréal*), *Natura*, *Make p:rem*, *Mother Dirt* e *Vichy*, com destaque para hidratação e fortalecimento da pele, e rejuvenescimento. As empresas *Brutal Truth*, *Mother Dirt* e *Native* destacam-se atualmente no controle do mau odor através do uso inovador de prebióticos e probióticos em desodorantes.

Assim como destacado anteriormente e ilustrado pelo *Roadmap* Tecnológico elaborado a partir da análise das patentes concedidas (Figura 6.12), verifica-se uma tendência à concentração de empresas dedicadas ao tratamento de distúrbios da pele, visto a concentração de setas que representam quais foram os temas correspondentes às categorias com base na análise de patentes. A *L'Oréal* exibe-se como *driver* em diversas linhas, contribuindo para aplicações cosméticas e dermatológicas, seja individualmente ou como parceira da *Nestlé Research* – i.e. *Nestec*. Por outro lado, *P&G* e *Davincia* indicam tendência para aplicações cosméticas com foco em rejuvenescimento, embora a primeira apresente patentes de prebióticos para uso tópico e probióticos para uso oral, e a segunda exclusivamente probióticos para uso oral e tópico. A *P&G*, por sua vez, exibe ainda atuação na predição de atividade prebiótica.

Dupont e *Naked Biome* destacam-se em aplicações dermatológicas de probióticos, convergindo para o tratamento, prevenção e redução da acne e alergias. Além disso, aquela oferece tratamentos para a psoríase, enquanto esta abrange também tratamentos para a rosácea e dermatite seborreica. A administração exclusivamente tópica é observada na patente da *Dupont* e o uso tanto oral quanto tópico é verificado na publicação da *Naked Biome*.

Patentes solicitadas reúnem informações sobre inovações ainda em estágio de aprovação, representando uma perspectiva de médio prazo (BORSCHIVER *et al.*, 2018). Com base nisso e no *Roadmap* Tecnológico da Figura 6.13, é possível prever a tendência tecnológica para os próximos anos, indicando uma transição para fabricação de produtos, principalmente a partir dos esforços verificados para caracterização do microbioma da pele, dos quais propõe-se o desenvolvimento de produtos personalizados, individualizados, e capazes de prever eventuais suscetibilidades de um indivíduo a um distúrbio de pele.

Aplicações cosméticas são verificadas para hidratação, oleosidade/limpeza e rejuvenescimento enquanto para as dermatológicas são observadas principalmente

tratamentos de dermatite. Contudo, há certa distribuição difusa dentre as aplicações, o que sugere a participação de um maior número de empresas em diferentes nichos do mercado. Esta inferência pode ser igualmente verificada na distribuição do interesse sobre prebióticos, probióticos e simbióticos, tão quanto suas vias de aplicação, oral e tópica.


ROADMAP TECNOLÓGICO			Horizonte Atual								
EMPRESAS			BIODERMA <small>LABORATOIRES BIOTHERM</small>	Aveeno <small>ACTIVE NATURALS</small>	LANCÔME <small>PARIS</small> L'ORÉAL	VICHY <small>LABORATOIRES</small>	mos p:rem	 natura	BRUTAL TRUTH <small>Naturally Authentic</small>	NATIVE	mother dirt <small>RESTORATIVE SKIN PROBIOTICS</small>
Aplicação	Cosmética	Hidratação Fortalecimento	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
		Clareamento	↓	↓		↓	↓				
		Oleosidade Limpeza			↓	↓	↓		↓	↓	↓
		Odor				↓	↓				
	Dermatológica	Rejuvenecimento				↓	↓				
		Acne				↓					
Dermatite											
Psoríase			↓								
Produto	Prebiótico	Oral									
		Tópico	↓			↓		↓	↓		
	Probiótico	Oral									
		Tópico		↓		↓	↓			↓	↓
	Simbiótico	Oral			↓						
		Tópico									
Processo	Caracterização do microbioma										
	Predição de atividade prebiótica										
	Fabricação de produto										
	Tratamento de distúrbios da pele		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

Figura 6.11 – Roadmap para o Horizonte atual.





ROADMAP TECNOLÓGICO			Curto Prazo (Patentes Concedidas)						
EMPRESAS				DAVINCIA				L'OREAL	
Aplicação	Cosmética	Hidratação Fortalecimento			↓				
		Clareamento			↓				
		Oleosidade Limpeza			↓			↓	
		Odor			↓				
		Rejuvenecimento		↓	↓		↓		
	Dermatológica	Acne	↓		↓		↓		
		Dermatite	↓		↓				
		Psoríase			↓				
		Rosácea				↓	↓		
		Alergias	↓		↓	↓	↓		
Dermatite Seborreica				↓	↓			↓	
Produto	Prebiótico	Oral					↓		
		Tópico							
	Probiótico	Oral		↓	↓	↓	↓	↓	
		Tópico	↓	↓	↓	↓			↓
	Simbiótico	Oral							
		Tópico					↓		
Processo	Caracterização do microbioma								
	Predição de atividade prebiótica						↓		
	Fabricação de produto							↓	
	Tratamento de distúrbios da pele		↓	↓	↓	↓	↓	↓	

Figura 6.12 – Roadmap para Curto Prazo.







ROADMAP TECNOLÓGICO			Médio Prazo (Patentes Solicitadas)												
EMPRESAS															
Aplicação	Cosmética	Hidratação Fortalecimento		↓		↓									
		Clareamento				↓									
		Limpeza Oleosidade							↓						
		Odor													
	Dermatológica	Rejuvenecimento		↓		↓		↓		↓		↓			
		Acne	↓	↓		↓		↓		↓		↓			
Dermatite					↓				↓				↓		
Psoríase											↓				
Produto	Prebiótico	Oral				↓		↓		↓		↓			
		Tópico				↓		↓		↓		↓			
	Probiótico	Oral		↓		↓		↓		↓		↓		↓	
		Tópico				↓	↓		↓		↓		↓		
	Simbiótico	Oral	↓						↓						
		Tópico													
Processo	Caracterização do microbioma			↓		↓		↓		↓		↓			↓
	Predição de atividade prebiótica					↓		↓		↓		↓		↓	
	Fabricação de produto							↓		↓		↓		↓	
	Tratamento de distúrbios da pele		↓		↓		↓		↓		↓		↓		↓

Figura 6.13 – Roadmap para Médio Prazo.

7 Conclusão

Os benefícios provenientes do uso de prebióticos e probióticos para o tratamento de distúrbios da pele são consequentes da modulação do microbioma, o que permite atribuir à ciência do microbioma um papel relevante para o sucesso do tratamento. Portanto, a manutenção do equilíbrio do microbioma permite a preservação de uma pele saudável.

A manutenção deste equilíbrio pôde ser verificada em produtos dermatológicos e cosméticos para os quais houve destaque para o tratamento de doenças da pele, fazendo-se valer da competição exclusiva entre as espécies de micro-organismos para o controle da acne e dermatite seborreica. Foi observada a utilização de espécies de micro-organismos comuns ao setor de alimentos e bebidas, o que revela o aproveitamento do conhecimento consolidado neste setor. Um exemplo é a parceria entre a L'Oréal e a Nestlé para o desenvolvimento de produtos prebióticos e probióticos para a pele.

Os resultados oriundos da prospecção de mercado permitiram identificar uma tendência ao desenvolvimento de produtos no médio prazo independente do tipo de administração. Além disso, o interesse na caracterização do microbioma pode se tornar uma tendência de predição da ocorrência de distúrbios da pele através do mapeamento da suscetibilidade de um indivíduo em um contexto de consolidação da medicina personalizada e sistemas de inteligência artificial, o que contribui com a melhora da qualidade de vida.

8 Referências Bibliográficas

ADCOS. Disponível em: <[Pele Sensível Emulsão Suavizante | Adcos Profissional - ADCOS Profissional](#)> Acesso em: nov/2020;

AL-GHAZZEWI, F. H.; TESTER, R. F. *Impact of prebiotics and probiotics on skin health*. Beneficial Microbes. 5 (2). p.99-107. 2014;

ANDRE, P.; RENIMEL, I.; SAUVAN, N.; RAZAFIMABIMBY, H. *Cosmetic Compositions in Particular with Anti-Aging Activity Comprising an Extract of Aframomum Angustifolium or Longoza Plant*. Depositante: LVMH RECH. EP1933808. 25.06.2008;

Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC). Anuário 2019;

Associação dos Distribuidores e Importadores de Perfumes, Cosméticos e Similares (ADIPEC). Disponível em: < <https://www.adipec.com.br/mercado> > Acesso em: mai/2021;

AVEENO. Disponível em: < [Kefir Probiotic Blend Nourishing Shampoo | AVEENO®](#) >. Acesso em: nov/2020;

BASF. *Scalposine™ New detox ritual promotes a healthy scalp and microbial diversity*. 15.04.2020. Disponível em: <<https://www.basf.com/dk/en/media/news-releases/2020/04/p-20-182.html>> Acesso em: fev/2021;

BIFFI, A.; *Compositions comprising a bacterial strain Lactobacillus paracasei and hyaluronic acid and the use thereof for the treatment of the skin*. Depositante: LAC2BIOME S. R. L. WO2020/245797A1. 10/12/2020;

BIOSSANCE. Disponível em: <[Gel Hidratante Pro.Bio com Esqualano - Biossance](#)> Acesso em: nov/2020;

BORSCHIVER, S., VASCONCELOS, R. C., SILVA, F.C., FREITAS, G. F., SANTOS, P. E. BOMFIM, R.O. *Technology Roadmap for hyaluronic acid and its derivatives market*. Biofuels, Bioprod, Bioref. 13: 435 - 444. 2018;

BRUTAL TRUTH. Disponível em: <[Antiperspirant Roll-On – Rustic & Woody 75ml – BRUTAL TRUTH AUSTRALIA](#)> Acesso em nov/2020;

DE MIRANDA, L. C. V. P.; DOMENES, D. P. R. *Composições cosméticas prebióticas e uso das composições cosméticas prebióticas*. Depositante: NATURA COSMÉTICAS S.A. WO2017/193185A1. 16.11.2017;

DERMAGE. Disponível em: <[Secatriz Prebio – Hidratante para peles oleosas | Dermage - dermage](#)> Acesso em: nov/2020;

DRÉNO, B.; ARAVIISKAIA, E.; BERARDESCA, E.; GONTIJO, G.; SANCHEZ VIEIRA, M.; XIANG, L.F.; MARTIN, R.; BIEBER, T. *Microbiome in healthy skin*,

update for dermatologists. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. p.1-10, 2016;

FORGET, N. *Composition topique pour rajeunir et/ou reparer la peau, procedes, utilisations et kit associes*. Depositante: DAVINCIA INC. CA3033132A1. 31.01.2019.

GRICE, E. A.; SEGRE, J.A. *The skin microbiome*. Reviews. Nature, volume 9, p. 244-253. 2011;

GUENICHE, A.; BERNARD, D.; CASTIEL, I. *Utilisation cosmétique d'un lysat de Bifidobacterium species pour le traitement du cuir chevelu gras*. Depositante: L'ORÉAL. EP2181702A1. 05.05.2010;

GUENICHE, A.; CASTIEL, I. *Procede cosmetique de traitement des etats pelliculaires comprenant l'administration d'un microorganisme probiotique et d'un actif antipelliculaire*. Depositante: L'ORÉAL. FR2945944A1. 03.12.2010;

HILL, C.; GUARNER, F.; REID, G.; GIBSON, G.R.; MERENSTEIN, D. J.; POT, B.; MORELLI, L.; CANANI, R. B.; FLINT, H. J.; SALMINEN, S.; CALDER P. C.; SANDERS, M. E. *The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic*. Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology, v.11 p. 506-514. 2014;

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica. Texto e Atlas*. Editora: Guanabara Koogan, 12ª Edição. 2013;

L'ORÉAL. Disponível em: <<https://www.loreal.com/pt-br/brazil/news/grupo/lancome-genifique-advanced-serum-antiidade-e-numero-1-em-vendas-no-mercado-de-luxo-no-brasil-pelo-se/>> Acesso em: nov/2020;

LA ROCHE-POSAY. Disponível em: <[Hidratante facial Toleriane Sensitive | La Roche-Posay \(laroche-posay.com.br\)](https://www.laroche-posay.com.br/Hidratante-facial-Toleriane-Sensitive)> Acesso em: nov/2020;

LAD. R. *Biotechnology in Personal Care*. Cosmetic Science and Technology Series, volume 29. Taylor & Francis Group, U.S.A. 2006;

LADIZINSKI, B.; MCLEAN, R.; LEE, K.C.; ELPERN, D. J.; ERON, L. *The human skin microbiome*. International Journal of Dermatology, volume 53, p. 1177-1179. 2014;

LANZALACO, A.C.; CHARBONNEAU, D.L.; HOWARD, B.W. *Method of making cosmetic compositions containing a prebiotic*. Depositante: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY. US20140072533A1. 13.03.2014;

LISE, M.; MAYER, I.; SILVEIRA, M. *Use of probiotics in atopic dermatitis*. REV ASSOC MED BRAS. 64 (11). p. 997-1001. 2018;

LOULOU, V.; PANAYIOTIDIS, M. I. *Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease*. Fermentation. 5, 41. p. 1-17. 2019;

LOUREIRO, A.M.V., BORSCHIVER, S., COUTINHO, P. L. A. *The Technology Roadmapping Method and its Usage in Chemistry*. Journal of Technology Management & Innovation. Vol 5, Issue 3. 2010;

MAGUIRE, M.; MAGUIRE, G. *The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health*. Arch Dermatol Res. 2017;

MARTINS, C. G. D. *Sabonetes antibacterianos: eficácia e segurança*. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de farmácia, Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal. p.33, 2014;

MINTEL. *Cuidados com o cabelo: Incluindo impacto da Covid-19*. Brasil, 2020;

MINTEL. *Desodorantes e produtos corporais: Incluindo impacto da COVID-19*. Brasil, 2020;

MINTEL. *Varejo de produtos de beleza*. Brasil, 2018;

MOTHER DIRT. Disponível em: <[AO+ Mist: Probiotic, Biome Friendly Face & Body Spray – Mother Dirt](#)> Acesso em nov/2020;

MOUSSOU, P.; DANOUX, L.; PAULY, G. *Active substances for use in cosmetics and/or pharmaceutical products, obtainable from the fermentation of plant components and/or plant extracts*. Depositante: BASF. US0089499A1. 28.04.2005.

NATIVE. Disponível em: <[Women's Aluminum Free Deodorant | Cucumber & Mint | Native \(nativecos.com\)](#)> Acesso em nov/2020;

NATURA. Disponível em: <[Prebióticos: conheça o ingrediente da vez para o tratamento da pele | Natura Brasil](#)> Acesso em: nov/2020;

NATURA. Disponível em: <[Chronos Acqua Biohidratante Renovador: nosso superconcentrado de hidratação | Natura Brasil](#)> Acesso em: nov/2020;

NATURA. Disponível em: <[Máscara de Argila Purificante Chronos - 70g | Natura Brasil](#)> Acesso em: nov/2020;

NATURA. Disponível em: <[Sérum Noturno Antioleosidade e Poros Chronos - 30ml | Natura Brasil](#)> Acesso em: nov/2020;

OBOTICÁRIO. Disponível em: <[Tônico Micelar Prebióticos Botik 200ml \(boticario.com.br\)](#)> Acesso em: nov/2020;

PILLAI, S.; CORNELL, M.; ORESAJO, C. *Part 1: Skin Physiology Pertinent to Cosmetic Dermatology*. In: DRAELOS, Z. D. *Cosmetic Dermatology. Products and Procedures*. 1.ed. U.S.A.: Wiley-Blackwell, 2010. p. 3-12;

PUTAALA, H.; TIIHONEN, K.; RAUTONEN, N.; OUWEHAND, A. *Probiotic bacteria for the topical treatment of skin disorders*. Depositante: DUPONT NUTRITION BIOSCIENCES APS. US20190099454A1. 04.04.2019;

RIBEIRO, C. J. *Cosmetologia Aplicada a Dermoestética*. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010;

THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. Nature, volume 486, p. 207-214. 2012;

TKACHENKO, N.; CHAGAROVSKYI, O.; DETS, N.; SEVASTYANOVA, E.; LANZHENKO, L. *“Living” and “Probiotic” Cosmetics: Modern View and Defenitions*. Харчова наука і технологія, volume 11, p.90-102, 2017;

VICHY. Disponível em: <[Normaderm Phytosolution Gel de Limpeza - 150g | Vichy](#)> Acesso em: nov/2020;

WALTERS, K. A.; ROBERTS, M. S. *Skin Morphology, Development and Physiology*. In: BENSON, H. A. E.; ROBERTS, M. S.; LEITE-SILVA, V. R.; WALTERS, K. A. *Cosmetic Formulation Principles and Practice*. 1 ed. U.S.A.; CRC Press Taylor & Francis Group, 2019. p. 29-42;

WHITLOCK, D. R., GRYLLOS, I., JAMAS, S., WEISS, L. *Ammonia-Oxidizing Nitrosomonas eutropha strain D23*. Depositante: AOBIOME LLC. WO2015160911A2. 22.10.2015;

WILLHITE, C. C.; KARYAKINA, N.A.; YOKEL, R. A.; YENUGADHATI, N. *Systematic Review of Potential Health Risks Posed by Pharmaceutical, Occupational and Consumer Exposures to Metallic and Nanoscale Aluminum, Aluminum Oxides, Aluminum Hydroxide and Its Soluble Salts*. Critical Reviews in Toxicology, v. 44, suppl 4, p.180. University of Kentucky, 2014.